

(9)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 428 849 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90118377.2

(22) Anmeldetag: 25.09.90

(51) Int. Cl.⁵: C07K 5/06, C07K 5/08,
A61K 37/64, C07C 237/10,
C07C 271/22, C07C 271/20,
A61K 31/16, A61K 31/27,
C07C 237/22, C07C 211/27,
A61K 31/13

(30) Priorität: 28.09.89 DE 3932390
25.04.90 DE 4013149

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.05.91 Patentblatt 91/22

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: Budt, Karl-Heinz, Dr.
Am Flachsland 18
W-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)
Erfinder: Stowasser, Bernd, Dr.
Pilgerpfad 24

W-6114 Gross-Umstadt(DE)

Erfinder: Ruppert, Dieter, Dr.

Schreyerstrasse 30

W-6242 Kronberg(DE)

Erfinder: Meichsner, Christoph, Dr.

Bienerstrasse 30

W-6238 Hofheim am Taunus(DE)

Erfinder: Paessens, Arnold, Dr.

Stresemannstrasse 51

W-5657 Haan(DE)

Erfinder: Hansen, Jutta, Dr.

Claudiusweg 9

W-5600 Wuppertal(DE)

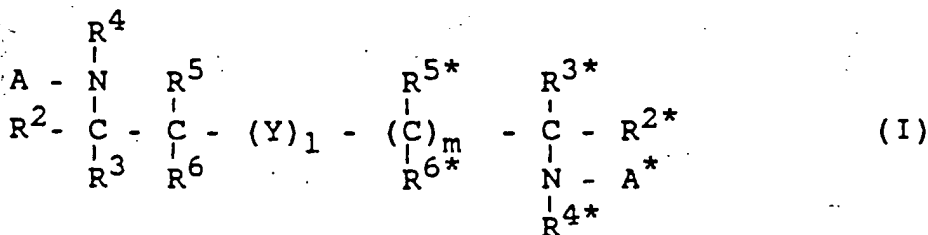
Erfinder: Knolle, Jochen, Dr.

Hochster Strasse 21

W-6239 Kriftel(DE)

(54) Inhibitoren retroviraler Proteasen.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindung der Formel I



worin

A, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, I, m, sowie die entsprechenden mit * versehenen Reste wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, ein Verfahren zu deren Herstellung, sowie ihre Verwendung zur Hemmung retroviraler Proteasen.

EP 0 428 849 A2

INHIBITOREN RETROVIRALER PROTEASEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die die Wirkung retroviraler Proteasen hemmen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie diese enthaltende Arzneimittel.

Die etiologische Ursache des "erworbenen Immunschwäche-Syndroms" (engl.: acquired immune deficiency syndrome (AIDS)) ist der sogenannte human immunodeficiency virus (HIV) (F. Barre-Sinoussi et al., Science 220, (1983), 868-870; R.C. Gallo et al., Science 224, (1984), 500-502; R.C. Gallo und L. Montagnier, Scient. Am. 259(4), (1988), 40-48). HIV ist ein Retrovirus und gehört in die Gruppe der Lentiviren (M.A. Gonda, F. Wong-Staal und R.C. Gallo, Science, 227, (1985), 173; P. Sonigo et al., Cell, 42, (1985), 369).

Die Aids Epidemie hat sich mittlerweile über nahezu alle Staaten mehr oder weniger ausgebreitet. Aus 149 Ländern wurden der Welt-Gesundheits Organisation (WHO) bisher etwa 160.000 Krankheitsfälle gemeldet. Die WHO schätzt die wirkliche Zahl auf etwa 500.000 Fälle, die Zahl der infizierten Personen auf 5-10 Millionen (J. M. Mann auf der 5th International Conference on Aids, Montreal, 4.-9. Juni 1989; siehe z.B. C&EN, June 26, (1989), 7-16).

Die einzige bisher für die Indikation AIDS zugelassene Substanz Zidovudine (AZT) vermag das Leben der Patienten in vielen Fällen zu verlängern, besitzt jedoch ernste, toxische Nebeneffekte, die in vielen Fällen den Absatz der Therapie verlangen. Auch wurden bereits erste Stämme von HIV entdeckt, die eine deutlich geringere Empfindlichkeit gegen AZT zeigten und somit die Gefahr einer Resistenz andeuten (C&EN s.o.). Weitere Ansatzpunkte in der HIV-Therapie sind somit dringend erforderlich.

HIV-Proteine werden analog zu Proteinen anderer Retroviren zuerst als lange Vorläufer Polypeptide gag, pol und env translatiert (C. Dickson et al. in RNA Tumor Viruses (Herausgeber: R. Weiss, N. Teich, H. Varmus und J. Coffin) 2nd Ed., revised, Seite 513-648, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) und erst anschließend proteolytisch zu den Strukturproteinen (p17 (MA), p24 (CA), p7 (NC) und p6), den Enzymen (Protease (PR), Reverse Transkriptase (RT) und Integrase (IN)), und den Hüllproteinen (gp120 (SU) und gp41 (TM)) prozessiert (Nomenklatur: J. Leis et al., J. Virol, 62, (1988), 1808-1809). Man nimmt an, daß die Spaltung der gag und pol Polypeptide durch eine viral codierte Protease bewirkt wird. Mutationen innerhalb der die Protease codierenden Region führen zu nicht infektiösen Viruspartikeln (N.E. Kohl et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, (1988), 4686-4690).

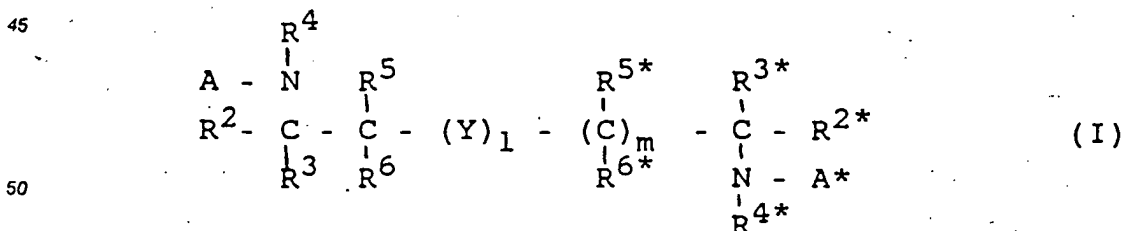
Die HIV Protease besteht aus 99 Aminosäuren und spaltet sich offensichtlich selbst durch Hydrolyse der beiden Phe-Pro-Bindungen in den Positionen 68-69 bzw. 167-168 aus dem pol Polypeptid heraus (M.C. Graves, J.J. Lim, E.P. Heimer und R.A. Kramer Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2449-2453; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow und K. Mölling, EMBO J. 7 (1988), 1785-1791; E.P. Lillehoj et al., J. Virology 62 (1988) 3053-3058; J. Schneider und S.B.H. Kent, Cell 54 (1988) 363-368).

In der Literatur sind bisher erst wenige Inhibitoren der HIV-Protease bekannt. Erster Vertreter war das Pepstatin A mit einem IC_{50} -Wert von ca. 0,5 mmol (I. Katoh, T. Yasunaga, Y. Ikawa und Y. Yoshinaka, Nature, 329, (1987), 654-656). Inzwischen sind einige weitere mäßig bis gut wirksame Inhibitoren beschrieben (S. Billich et al., J. Biol. Chem. 34, (1988), 17905-17908; M. Moore et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420-425; A.D. Richards, R. Roberts, B.M. Dunn, M.C. Graves und J. Kay, FEBS Lett., 247, (1989), 113-117).

Hohe Dosen von Pepstatin A waren in der Lage in der Biosynthese die Bildung des Kernproteins p24 zu verringern (v.d.Helm, L. Gürtler, J. Eberle und F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349-352).

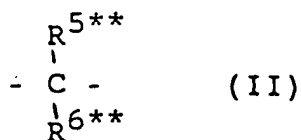
Es wurde nun eine neue Strukturklasse gefunden, die im Enzymtest hochwirksam die HIV-Protease hemmt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

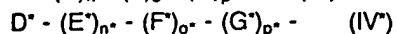
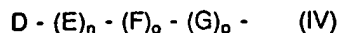
Y für Sauerstoff, Schwefel, einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III



steht;

l und m unabhängig voneinander 0 oder 1 sind; A einen Rest der Formel IV und A* einen Rest der Formel

IV* bedeuten



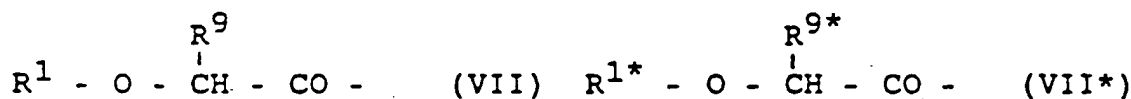
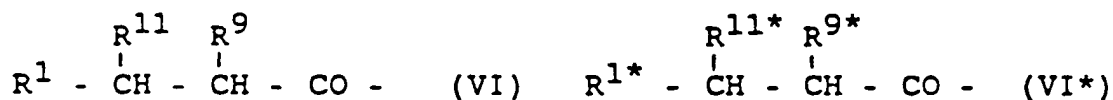
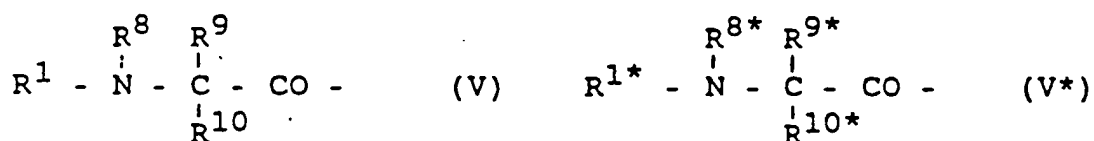
wobei

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche Aminosäure, Azaaminosäure oder Iminosäure stehen;

n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

D für R¹ oder einen Rest der Formeln V, VI oder VII und

D* für R^{1*} oder einen Rest der Formeln V*, VI* oder VII* steht



und worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für

a₁)

- Wasserstoff,

- Carboxyl,

- (C₁-C₁₈)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- Mercapto,

- Hydroxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxy,

- Carbamoyl,

- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,

- Carboxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,

- F, Cl, Br, I,

- Amino,

- Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,

- Guanidino, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,

- (C₁-C₇)-Alkylamino,

- Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,

- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,

- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino,

- (C₁-C₇)-alkoxy,

- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,

- (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl,

- (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl,

- (C₁-C₆)-Alkylthio,

- Hydroxamino,

- Hydroximino,

- Sulfamoyl,

- Sulfo,

- Carboxamido,

- Formyl,

- Hydrazono,

- Imino,

- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},

- durch bis zu sechs Hydroxy oder

- durch bis zu fünf (C₁-C₃)-Alkanoyloxy substituiert ist;

- mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl,

- (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- F, Cl, Br, I,

- Carboxy,

- Carbamoyl,

- Carboxymethoxy,

- Hydroxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxy,

- (C₁-C₇)-Alkyl,

- (C₁-C₇)-Alkyloxycarbonyl,

- Amino,

- (C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,

- Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,

- Amidino,

- Hydroxamino,

- Hydroximino,

- Hydrazono,

- Imino,

- Guanidino,

- (C₁-C₆)-Alkoxysulfonyl,

- (C₁-C₆)-Alkoxysulfinyl,

- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

- (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,

- (C₁-C₇)-Alkylamino,

- Di-(C₁-C₇)-alkylamino und

- Trifluormethyl

substituiert ist;

- (C₆-C₁₄)-Aryl,

- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl,

- (C₆-C₁₄)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder

- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- F, Cl, Br, I,

- Hydroxy,

- Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,

- Trifluormethyl,

- Formyl,

- Carboxamido,

- Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,

- Nitro,

- (C₁-C₇)-Alkoxy,

- (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl,
- Amino,
- (C₁-C₇)-Alkylamino,
- 5 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- Carboxy,
- Carboxymethoxy,
- Amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- 10 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonylmethoxy,
- Carbamoyl,
- Sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxy-sulfonyl,
- 15 - (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
- Sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
- Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl und
- (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino substituiert ist;
- Het,
- 20 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
- 25 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ringsystems steht, das benzanelliert, aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 6 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit Oxo, mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- 30 oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeuten oder,
- a₂)
- einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII*
- 35 R^{1a} - W (VIII)
- R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- oder -CO-V- wobei V ein Peptid mit 1 bis 10 Aminosäuren bedeutet, stehen;
- 40 oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- a₃)
- 45 - einen Glycosylrest, bevorzugt einen Glucofuranosyl- oder Glucopyranosyl-Rest, der sich von natürlich vorkommenden Aldotetrosen, Aldopentosen, Aldoheptosen, Ketopentosen, Ketoheptosen, Desoxyaldosen, Aminoaldosen und Oligosacchariden sowie deren Stereoisomeren ableitet;
- R² und R^{2*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) oder a₂) oder
- 50 zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden, oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
- R³ und R^{3*}
- 55 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten;
- R⁴ und R^{4*}

- Wasserstoff oder
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
- R⁵, R^{5*} und R^{5**}
- 5 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy bedeuten, oder
- 10 mit R⁶, R^{6*} bzw. R^{6**} zusammen mit den sie tragenden Kohlenstoffatomen jeweils unabhängig voneinander eine Ketogruppe bilden;
- R⁶, R^{6*} und R^{6**}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- 15 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten oder
- im Falle I = 0, R⁶ und R^{6*} gegebenenfalls eine gemeinsame Bindung ausbilden können;
- R⁷
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 20 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;
- R⁸ und R^{8*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen mono- oder
- 25 bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden;
- R⁹ und R^{9*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁), für Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
- 30 oder
- zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann; oder 1 Stickstoffatom enthalten kann, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch Amino substituiert sein kann;
- 35 R¹⁰ und R^{10*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten;
- R¹¹ und R^{11*}
- 40 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy;
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
- 45 R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
- Amino,
- 50 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
- Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- Mercapto,
- Carboxy,
- Hydroxy oder
- 55 - (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
- (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, die im Arylteil wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben,

substituiert sein können,

- Het oder

- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben definiert ist, bedeuten

- oder wobei R¹² und R¹³ bzw. R^{12*} und R^{13*} zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatomen monocyclische oder bicyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder aromatische Ringsysteme bilden, die als weitere Ringglieder neben Kohlenstoff noch 1 oder 2 Stickstoffatome, 1 Schwefelatom oder 1 Sauerstoffatom enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können, wobei

- in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-(cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- und -P(O)(OR¹⁵)NH-, oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);

worin R¹⁴ und R¹⁵

unabhängig voneinander stehen für

- 15 - Wasserstoff oder

- (C₁-C₄)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- Die in dieser Beschreibung benutzte Nomenklatur folgt der allgemeinen Praxis bei Aminosäuren, das heißt, die Aminogruppe steht links, die Carboxygruppe rechts von jeder Aminosäure. Entsprechendes gilt für Azaaminosäuren und Iminosäuren.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt:

- Aad, Abu, γAbu, ABz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia, (vgl. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974).

- 30 Azaaminosäuren sind von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren abgeleitet, wobei der Zentralbaustein -CHR-bzw. -CH₂- durch -NR- bzw. -NH- ersetzt ist.

Unter einer Iminosäure werden allgemein natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, deren Aminogruppe monosubstituiert ist, verstanden. Besonders seien in diesem Zusammenhang Verbindungen genannt, die durch (C₁-C₈)-Alkyl, das wiederum gegebenenfalls wie auf den Seiten 4/5 beschrieben, substituiert sind.

- 35 Ferner kommen Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure;

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure;

Decahydroisochinolin-3-carbonsäure;

Octahydroindol-2-carbonsäure;

- 40 Decahydrochinolin-2-carbonsäure;

Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure;

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure;

2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure;

2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure;

- 45 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure;

2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure;

Spiro[(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure];

Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure];

2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure;

- 50 Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure;

Decahydrocycloocta[b]pyrrol-2-carbonsäure;

Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure;

Octahydroisindol-1-carbonsäure;

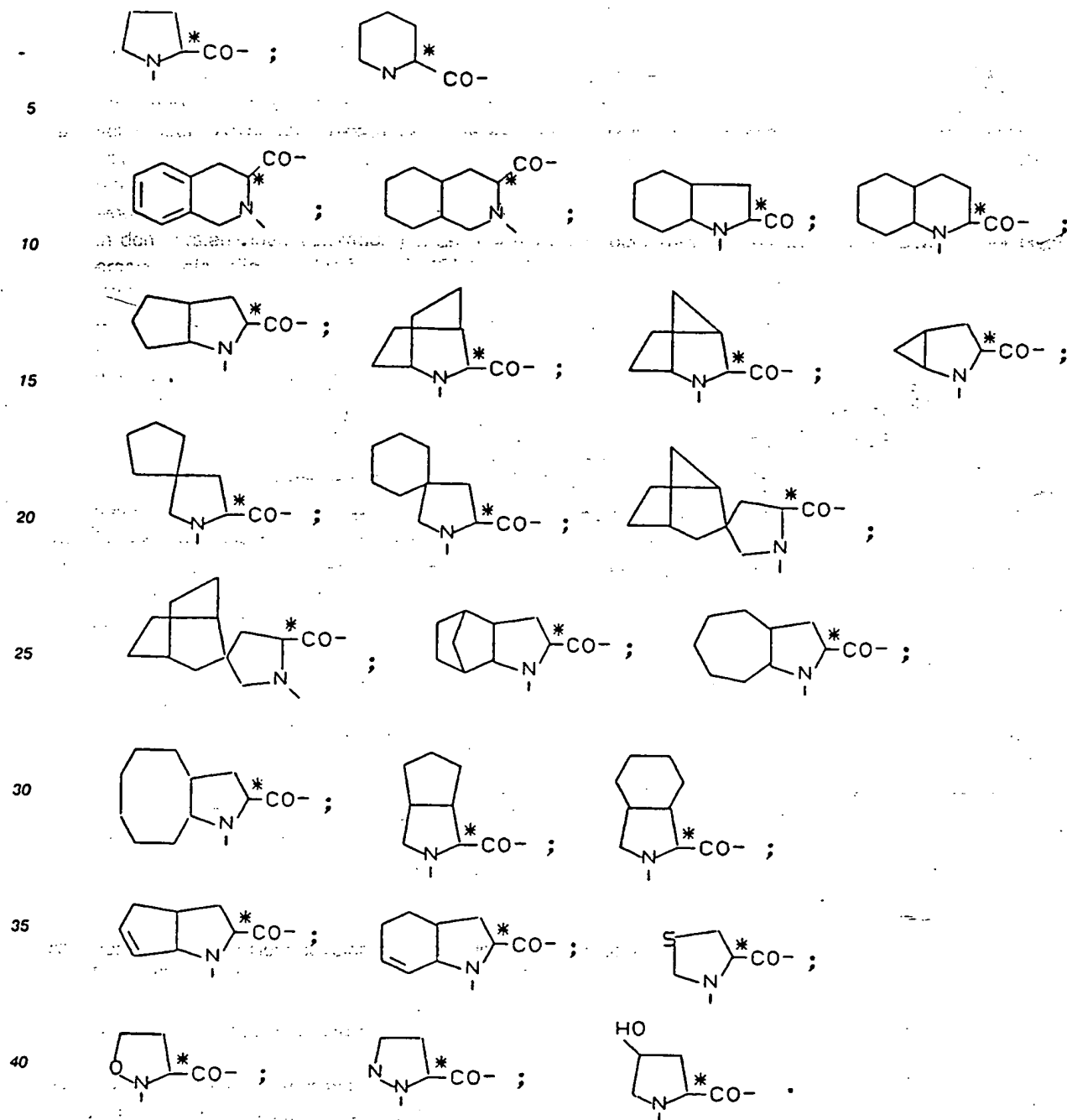
2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure;

- 55 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure;

Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure;

Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure;

Hydroxyprolin-2-carbonsäure, die alle gegebenenfalls substituiert sein können:



45 Glycosylreste wie vorstehend beschrieben leiten sich insbesondere von natürlichen, im Mikroorganismen, Pflanzen, Tieren oder Menschen vorkommenden D- oder L-Monosacchariden wie Ribose (Rib), Arabinose (Ara), Xylose (Xyl), Lyxose (Lyx), Allose (All), Altrose (Alt), Glucose (Glc), Mannose (Man), Gulose (Gul), Idose (Ido), Galactose (Gal), Talose (Tal), Erythrose (Ery), Threose (Thr), Psicose (Psi), Fructose (Fru), Sorbose (Sor), Tagatose (Tag), Xylulose (Xyu), Fucose (Fuc), Rhamnose (Rha), Olivose (Oli), Olios (Olo), Mycarose (Myc), Rhodosamin (RN), N-Acetyl-glucosamin (GlcNAc), N-Acetyl-galactosamin (GalNAc), N-Acetyl-mannosamin (ManNAc) oder Disacchariden, wie Maltose (Mal), Lactose (Lac); Cellobiose (Cel), Gentibiose (Gen), N-Acetyl-lactosamin (LacNAc), Chitobiose (Chit); β -Galactopyranosyl-(1-3)-N-acetyl-galactosamin und β -Galactopyranosyl-(1-3)- oder -(1-4)-N-acetyl-glucosamin, sowie deren synthetischen Derivaten, wie 2-Desoxy-, 2-Amino-, 2-Acetamido- oder 2-Halogeno-, bevorzugt Bromo- und Jodo-Zucker ab.

55 Die Chiralitätszentren in den Verbindungen der Formel (I) können die R-, S- oder R,S-Konfiguration aufweisen.

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoyl und Aralkyl.

Unter Cycloalkyl werden auch alkylsubstituierte Reste, wie z.B. 4-Methylcyclohexyl oder 2,3-Dimethyl-

cyclopentyl verstanden.

Unter Bicycloalkyl bzw. Tricycloalkyl versteht man einen isocyclischen aliphatischen, nicht aromatischen Rest, der gegebenenfalls unsymmetrisch verteilte Doppelbindungen enthalten kann, gegebenenfalls auch mit offenkettigen aliphatischen Seitenketten substituiert sein kann. Die zwei oder drei Ringe als Komponenten eines derartigen Restes sind kondensiert oder spiroverknüpft und über ein Ring-C-Atom oder ein Seitenketten-C-Atom verknüpft. Beispiele für diese Reste sind Bornyl-, Norbornyl-, Pinanyl-, Norpinanyl-, Caranyl-, Norcaranyl-, Thujanyl-, Adamantyl-, Bicyclo(3.3.0)octyl-, Bicyclo(4.4.0)decyl-, Bicyclo(1.1.0)butyl-, Spiro(3.3)heptyl-Substituenten.

Falls die genannten Cyclen mehr als einen Substituenten tragen, so können diese sowohl cis als auch trans zueinander stehen.

(C₆-C₁₄)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl; bevorzugt sind Phenyl und Naphthyl. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Aryloxy, Aryl, Alkyl und Alkoxy. Unter Alkyl versteht man einen mit (C₁-C₆)-Alkyl verknüpften unsubstituierten oder substituierten (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, wie z.B. Benzyl, 1- und 2-Naphthylmethyl, wobei Alkyl jedoch nicht auf die genannten Reste beschränkt wäre.

Reste Het im Sinne vorstehender Definition sind Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Cinnolyl, β -Carbolinyl, oder ein benzanneliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cycloheptaanneliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch Oxide; (C₁-C₇)-Alkyl z.B. Methyl oder Ethyl; Phenyl; Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl z.B. Benzyl; und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl z.B. Methyl; Phenyl; Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl z.B. Benzyl; Halogen; Hydroxy; (C₁-C₄)-Alkoxy, z.B. Methoxy; Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, z.B. Benzyloxy; oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl; Phenyl-pyrrolyl, z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl; 2-Furyl; 2-Thienyl; 4-Imidazolyl; Methyl-imidazolyl, z.B. 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl; 1,3-Thiazol-2-yl; 2-, 3- oder 4-Pyridyl; 1-Oxido-2-, -3- oder -4-pyridino; 2-Pyrazinyl; 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl; 2-, 3- oder 5-Indolyl; substituiertes 2-Indolyl, z.B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl; 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl; 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl; Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl; 2-, 3- oder 4-Chinolyl; 1-, 3- oder 4-Isochinolyl; 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl; 2-Chinoxalyl; 2-Benzofuranyl; 2-Benzoxazolyl; Benzothiazolyl; Benz[e]indol-2-yl oder β -Carbolin-3-yl.

Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl; Pyrrolidinyl, z.B. 2-, 3- oder 4-N-methylpyrrolidinyl; Piperazinyl; Morpholino; Thiomorpholino; Tetrahydrothiophenyl; Benzodioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Unter Salzen von Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze zu verstehen.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel (I), welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin und Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der Formel (I), welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe oder eine Guanidino-Gruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure, Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Reste und Symbole mit und ohne Stern jeweils identisch sind.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, die C₂-symmetrisch sind.

Besonders sind ferner Verbindungen der Formel I bevorzugt, in welcher Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;

I, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p und p* wie oben definiert sind;

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche α -Aminosäure oder α -Iminosäure stehen;

R¹ und R^{1*}

unabhängig voneinander stehen für

a₁) - Wasserstoff;

- Carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- Hydroxy,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,
 - 5 - Carboxy,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - F,
 - Amino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - 10 - Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
 - Benzyloxycarbonyl
 - Benzyloxycarbonylamino,
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
 - 15 - (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
 - einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR¹²*R¹³*,
 - durch bis zu sechs Hydroxy oder
 - durch bis zu vier (C₁-C₈)-Alkanoyloxy substituiert ist;
 - mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
 - 20 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F,
 - Carboxy,
 - Hydroxy,
 - 25 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
 - 30 - Benzyloxycarbonylamino
 - (C₁-C₄)-Alkylamino und
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert ist;
 - (C₆-C₁₀)-Aryl,
 - 35 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br,
 - Hydroxy,
 - 40 - Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Carboxamido,
 - Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - 45 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Carboxy,
 - 50 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert ist;
 - Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 55 - Het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen

- bicyclischen Ringsystems steht, das aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 4 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₀)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit Oxo mono-, oder di-substituiert ist,
- 5 oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeuten oder,
- a₂) - einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII*
- R^{1a} - W (VIII)
- R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-,
- 10 -S-, -NHCO- oder -CH(OH)-, stehen;
- oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen monocyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-8 Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- 15 a₃) - einen Glycosylrest, der wie oben definiert ist;
- R² und R^{2*}
- unabhängig voneinander
- b₁) - Wasserstoff,
- Carboxy,
- 20 - (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkylthio,
- 25 - (C₁-C₇)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₇)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₇)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- 30 - Cl, Br,
- Amino,
- Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- 35 - Carbamoyl,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino oder
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;
- 40 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Aryl-Teil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- 45 - F, Cl, Br, I,
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- 50 - Amino und
- Trifluormethyl substituiert ist; oder
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Het für den Rest eines 5-oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder steht, der
- 55 gegebenenfalls wie auf den Seiten 6/7 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist, bedeuten; oder
- b₂) zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden,

- zusammen mit R^2 bzw. R^{2*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3-8 Ringgliedern bilden;
- R^3 und R^{3*}
unabhängig voneinander
- 5 - Wasserstoff,
- Methyl oder
- Ethyl bedeuten;
 R^4 und R^{4*}
unabhängig voneinander
- 10 - Wasserstoff,
- (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten;
 R^5 , R^{5*} und R^{5**} unabhängig voneinander wie auf Seite 9 definiert sind;
 R^6 , R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander
- 15 - Wasserstoff,
- (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten;
 R^7
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 20 - (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet;
 R^8 und R^{8*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder
- 25 Piperidin, die jeweils zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden;
 R^9 und R^{9*}
unabhängig voneinander definiert sind wie R^2 bzw. R^{2*} unter b_1), oder
 (C_1-C_8) -Alkanoyloxy bedeutet oder
zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise
- 30 ungesättigten Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden;
oder
zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- 35 R^{10} und R^{10*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten;
 R^{11} und R^{11*}
- 40 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- (C_1-C_4) -Alkanoyloxy oder
- (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten;
- 45 R^{12} , R^{12*} , R^{13} und R^{13*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C_1-C_8) -Alkyl, das durch
- Amino,
- (C_1-C_4) -Alkylamino,
- Di- (C_1-C_4) -alkylamino,
- Carboxy,
- Hydroxy oder
- (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,
- 50 - (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl,
- (C_6-C_{10}) -Aryl, das wie bei R^1 bzw. R^{1*} beschrieben substituiert sein kann,
- (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl,
- Het oder

- Het-(C₁-C₄)-alkyl bedeuten, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben definiert ist, wobei
- in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch eine Gruppe bestehend aus -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-,
- 5 -CH(OH)CH₂-, -COO- oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);
- R¹⁴ für
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl steht;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I in welcher
- Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;
- I, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* wie oben definiert sind, p und p* für 1 stehen;
- R¹ und R^{1*}
- unabhängig voneinander stehen für
- 15 - Wasserstoff,
- Carboxyl,
 - (C₁-C₁₀)-Alkyl,
 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 20 - Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, das wie auf den Seiten 19/20 beschrieben im Phenylteil substituiert sein kann,
- gegebenenfalls geschütztes Mono- oder Di-Amino-(C₁-C₁₂)-alkyl oder Amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder Amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wie - 2-Amino-3-phenyl-propyl,
 - Mono-, Di-, Tris, Tetra-, Penta- oder Hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl oder -alkanoyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 25 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- 30 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
 - gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₁-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- 35 - Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylsulfonyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - gegebenenfalls durch Amino, Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl substitu-
- 40 iertes Benzoyl, Benzolsulfonyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl bzw. -sulfonyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
 - 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl,
 - 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl oder
- 45 - 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
 - durch gegebenenfalls geschütztes Amino und Hydroxy substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl, wie
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- 50 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- Ketohexosyl,
 - Ketopentosyl,
 - Desoxyhexoketosyl,
 - Desoxypentoketosyl,
- 55 - Aldohexosyl,
- Aldopentosyl,
 - Desoxyhexoaldosyl,
 - Desoxypentoaldosyl,

- 2-Amino-2-desoxyhexosyl,
- 2-Acetamido-2-desoxyhexosyl,
- Lactosyl oder
- Maltosyl wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder Furanose-Form vorliegen können,
- 5 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-carbonyl oder -sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- Het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- wobei Het jeweils für
- 10 Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzodioxolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrothienyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl,
- wobei diese auch durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-
- 15 Alkylamino und Oxido substituiert sein können;
R² und R^{2'}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- 20 - (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkylthio,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
- 25 - (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- Amino,
- 30 - Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- 35 - (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino substituiert ist oder
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- 40 - (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br,
- Hydroxy,
- 45 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und
- Amino substituiert ist, oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw R^{1'} definiert ist, bedeuten,
- 50 R³ und R^{3'}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- R⁴ und R^{4'}
- 55 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- R⁵, R^{5'} und R^{5''}

- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - Amino oder
- 5 - Carboxy bedeuten;
 R^6 , R^{6*} und R^{6**}
 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - Methyl bedeuten;
- 10 R^7
- Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
 - Methyl bedeutet;
- R^8 und R^{8*}
- 15 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder ein 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
 R^9 und R^{9*}
- 20 unabhängig voneinander definiert sind wie R^2 bzw. R^{2*} auf den Seiten 27/28 oder
 (C_1-C_8)-Alkanoyloxy bedeuten oder
 zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische Ringsysteme mit 5 bis 7 Ringgliedern bilden;
 oder zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} ein Thiochromansystem bilden, dessen Schwefelatom gegebenenfalls
- 25 zum Sulfon oxidiert sein kann;
 R^{10} und R^{10*}
 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - Methyl bedeuten;
- 30 R^{11} und R^{11*} wie auf Seite 24 definiert sind;
 wobei
 in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können wie auf Seite 24 definiert;
 R^{14} für
- 35 - Wasserstoff oder
 - Methyl steht;
 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
- Ferner sind besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I, in welcher
 R^1 und R^{1*}
- 40 unabhängig voneinander stehen für
- a) - Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - (C_1-C_{16})-Alkylsulfonyl, wie
 - Methylsulfonyl,
- 45 - tert.-Butylsulfonyl,
 - Isopropylsulfonyl oder
 - Hexadecylsulfonyl,
 - (C_1-C_8)-Alkylsulfinyl,
 - (C_1-C_8)-Mono-, -Di- oder -Tri-Hydroxyalkylsulfonyl, wie
- 50 - 2-Hydroxyethylsulfonyl oder
 - 2-Hydroxypropylsulfonyl,
 - Hydroxy-(C_1-C_{10})-alkanoyl, wie
 - 2-Hydroxypropionyl,
 - 3-Hydroxypropionyl,
- 55 - 3-Hydroxybutyryl oder
 - 2-Hydroxy-3-methylbutyryl,
 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, wie
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,

- 1,2-Dihydroxyethyl oder
- Hydroxymethyl,
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl, wie
- Acetoxymethyl,
- 5 - 1,2-Diacetoxyethyl,
- 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl, wie
- n-Decanoyl,
- Formyl,
- 10 - Acetyl,
- Propionyl,
- Pivaloyl,
- Isovaleryl,
- Isobutyryl oder
- 15 - Tetradecanoyl,
- Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, wie
- 3-Amino-3,3-dimethyl-propionyl,
- 4-Aminobutyryl,
- 5-Aminopentanoyl,
- 20 - 6-Aminohexanoyl oder
- 12-Aminododecanoyl,
- N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, wie
- 4-N-tert.-Butoxycarbonylaminobutyryl,
- 5-N-tert.-Butoxycarbonylaminopentanoyl oder
- 25 - 6-N-tert.-Butoxycarbonylaminohexanoyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
- Dimethylaminoacetyl,
- (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl, wie
- Cyclopropylcarbonyl,
- 30 - Cyclobutylcarbonyl,
- Cyclopentylcarbonyl oder
- Cyclohexylcarbonyl,
- Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, wie
- 2-Aminocyclopropylcarbonyl
- 35 - 3-Aminocyclobutylcarbonyl,
- 3-Aminocyclopentylcarbonyl oder
- 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
- Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylsulfonyl, wie
- 3-Aminocyclopentylsulfonyl oder
- 40 - 4-Aminocyclohexylsulfonyl,
- Phenyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
- 1-Naphthylacetyl,
- Phenylacetyl,
- 45 - Phenylpropanoyl oder
- Phenylbutanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
- 1-Naphthylloxycarbonyl oder
- Phenylloxycarbonyl,
- 50 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituier-tes Benzoyl oder Benzolsulfonyl wie
- 4-Chlorbenzoyl,
- 4-Methylbenzoyl,
- 2-Methoxycarbonylbenzoyl,
- 55 - 4-Methoxybenzoyl,
- Benzolsulfonyl oder
- 4-Methylphenylsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substitu-

- iertes Benzylsulfonyl, Benzylsulfinyl oder Benzylthio, wie
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Benzylsulfinyl oder
 - 4-Chlorbenzylthio,
- 5 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
 - (C₁-C₁₂)-Alkanoyl, das durch Hydroxy, Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist, wie
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- 10 - gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl- oder (C₃-C₁₀)Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, wie
 - 2-Amino-3-phenyl-propyl oder
 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
 - (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
- 15 - Methoxycarbonyl,
 - Ethoxycarbonyl,
 - Isobutoxycarbonyl oder
 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
- 20 - 2-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl,
 - 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl oder
 - 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, wie
 - Benzyloxycarbonyl,
- 25 - 1- oder 2-Naphthylmethoxycarbonyl oder
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl, wie
 - 1-Desoxyfructos-1-yl, 1-Desoxysorbos-1-yl oder 1-Desoxyribulos-1-yl
 - Hexosyl oder Pentosyl, wie
- 30 - Mannosyl, Glucosyl oder Galactosyl,
 - Xylosyl, Ribosyl oder Arabinosyl,
 - 6-Desoxyhexosyl, wie
 - Rhamnosyl, Fucosyl oder Desoxyglucosyl,
 - Aminozuckerreste, wie
- 35 - 2-Amino-2-desoxyglucosyl,
 - 2-Acetamido-2-desoxyglucosyl,
 - 2-Amino-2-desoxygalactosyl oder
 - 2-Acetamido-2-desoxygalactosyl,
 - Lactosyl,
- 40 - Maltosyl,

wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,

 - Het wie
 - 2-Pyridyl,
 - 4-Pyridyl,
- 45 - 2-(N-Oxidopyridyl) oder
 - 4-(N-Oxidopyridyl),
 - Het-carbonyl oder Het-sulfonyl, wie
 - Piperidino-4-carbonyl,
 - Morpholino-4-carbonyl,
- 50 - Pyrrolyl-2-carbonyl,
 - Pyridyl-3-carbonyl,
 - Chinolyl-2-carbonyl,
 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-Amino-1-piperidylcarbonyl,
- 55 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylsulfonyl oder
 - 4-Amino-1-piperidylsulfonyl,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl, wie
 - 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,

- 3-Pyridyl-(C₁-C₅)-alkyl oder
- 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkanoyl oder Het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl, wie
- 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 5 - 3-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- 3-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl oder
- 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- 10 - Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, wie
- 2-Pyridylthioacetyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
- Imidazolyl,
- 15 - Pyridyl,
- Pyrimidyl,
- Pyrrolidyl,
- Piperidyl,
- Morpholino,
- 20 - Chinolyl oder
- Isochinolyl,
- wobei dieser auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;
- 25 R² und R^{2'} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl,
- Cyclohexyl,
- 30 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- Phenyl,
- Benzyl,
- 35 - 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 40 - 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 45 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-5-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 50 - 4-Pyridyl,
- 4-(N-Oxidopyridyl),
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- 55 - Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,

- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 5 - 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl,
- R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{10} und R^{10*}
- Wasserstoff bedeuten;
- 10 R^5 und R^{5*}
- unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff
- Hydroxy oder
- Amino;
- 15 R^7 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;
- R^8 und R^{8*}
- unabhängig voneinander bedeuten
- 20 - Wasserstoff oder
- zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
- R^9 und R^{9*}
- unabhängig voneinander
- 25 wie R^2 bzw. R^{2*} definiert sind oder
- Hydroxy,
- Acetoxy,
- tert.-Butoxymethyl,
- 3-Guanidinopropyl,
- 30 - Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl,
- Carboxymethyl, Carboxyethyl,
- Mercaptomethyl,
- (1-Mercapto-1-methyl)ethyl,
- Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl,
- 35 - N,N-Dimethylamino,
- N,N-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-Benzyloxycarbonylethyl, Benzyloxycarbonylmethyl,
- tert.-Butylsulfonylmethyl
- oder
- 40 - 4-Benzylcarbonylaminobutyl bedeuten;
- R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;
- 45 wobei
- in den vorstehenden Verbindungen dieser Erfindung eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR₁₄- oder -CH(OH)CH₂-;
- R^{14} für
- Wasserstoff oder
- 50 - Methyl steht;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,
- worin R^1 und R^{1*}
- unabhängig voneinander stehen für
- 55 a₁) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl, wie
- Methylsulfonyl,

- tert.-Butylsulfonyl,
 - Isopropylsulfonyl oder
 - Hexadecylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Mono- oder -Dihydroxyalkylsulfonyl, wie
 - 5 - 2-Hydroxyethylsulfonyl oder
 - 2-Hydroxypropylsulfonyl,
 - Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl, wie
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 1,2-Dihydroxyethyl oder
 - 10 - Hydroxymethyl,
 - (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, wie
 - Methoxycarbonyl,
 - Ethoxycarbonyl,
 - Isobutoxycarbonyl oder
 - 15 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl, wie
 - Tetradecanoyl,
 - Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, wie
 - 12-Aminododecanoyl,
 - 20 - (C₁-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl, wie
 - 1- oder 2-Naphthylloxyacetyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, wie
 - Benzyloxycarbonyl oder
 - 1- oder 2-Naphthylmethoxycarbonyl
 - 25 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl, wie
 - 1- oder 2- Naphthylacetyl,
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
 - (C₁-C₄)-Alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, wie
 - Acetoxymethyl,
 - 30 - 1,2-Diacetoxyethyl,
 - 1,2,3-Triacetoxypentyl,
 - Phenyl
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzolsulfonyl, wie
 - Benzolsulfonyl oder
 - 35 - 4-Methylphenylsulfonyl,
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzylsulfonyl, -sulfinyl
 - oder -thio, wie
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Benzylsulfinyl oder
 - 40 - 4-Chlorbenzylthio,
 - Het, wie
 - 2- oder 4-Pyridyl oder
 - 2- oder 4-(N-Oxidopyridyl),
 - Het-sulfonyl, wie
 - 45 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylsulfonyl oder
 - 4-Amino-1-piperidylsulfonyl,
 - Het-(C₁-C₄)-alkylsulfonyl, wie
 - 2-(4-Pyridyl)-ethylsulfonyl,
 - Het-(C₁-C₄)-alkanoyl, wie
 - 50 - 2-Pyridylacetyl,
 - 3-Pyridylacetyl,
 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-Amino-1-piperidylcarbonyl oder
 - 2-Chinoly carbonyl,
 - 55 - Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, wie
 - 2-Pyridylthioacetyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,

- Imidazolyl,
 - Pyridyl,
 - Pyrimidyl,
 - Pyrrolidyl,
 - 5 - Chinolyl,
 - Isochinolyl,
 - Piperidyl oder
 - Morpholino,
- wobei dieser Rest auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe
- 10 Methyl, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein kann,
 - Amino-(C₃-C₆)-cycloalkylcarbonyl, wie
 - 2-Aminocyclopropylcarbonyl
 - 3-Aminocyclobutylcarbonyl,
 - 3-Aminocyclopentylcarbonyl,
 - 15 - 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkanoyl, das durch Hydroxy und Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist, wie
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
 - gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes Phenyl-oder Cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl, wie
 - 20 - 2-Amino-3-phenyl-propyl oder
 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-Amino-3-phenyl-propyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
 - Benzyloxy-carbonylamino,
 - 25 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl, wie
 - 1-Desoxyfructos-1-yl, 1-Desoxysorbos-1-yl oder
 - 1-Desoxyribulos-1-yl,
 - Hexosyl oder Pentosyl, wie
 - Mannosyl, Glucosyl oder Galactosyl, oder
 - 30 - Xylosyl, Ribosyl oder Arabinosyl, wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- R² und R^{2'} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
 - Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
 - 35 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - Benzyl,
 - 2-Phenylethyl,
 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 40 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
 - 4-tert.-Butylbenzyl,
 - 4-Methoxybenzyl,
 - 3,4-Dihydroxybenzyl,
 - 45 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
 - 3,4-Methylenedioxybenzyl,
 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl oder
 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 50 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R¹⁰ und R^{10'}
- Wasserstoff bedeuten;
- R⁵ und R^{5'}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - 55 - Hydroxy bedeuten;
- R⁸ und R^{8'} unabhängig voneinander wie auf Seite 36 definiert sind,
- R⁹ und R^{9'}
- unabhängig voneinander wie R³ bzw. R^{3'} auf Seite 36 definiert sind;

$R^{1'}$ und $R^{1''}$ unabhängig voneinander wie auf Seite 37 definiert sind,
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ferner sind insbesondere bevorzugt Verbindungen der Formel I in welcher
Y für einen Rest der Formel III steht;

- 5 I 0 oder 1 bedeutet;
m 1 bedeutet;
A, A*, D und D* wie oben definiert sind;
n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;
E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine Aminosäure aus der Reihe Val, Lys, Lys(Z), Phe,
10 Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva oder Npg bedeuten;
 R^1 und $R^{1'}$ unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - Methylsulfonyl,
 - 15 - tert.-Butylsulfonyl,
 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - 2-Hydroxyethylsulfonyl,
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 1,2,3-Triacetoxypentyl,
 - 20 - Benzyloxycarbonyl,
 - 4-Methylphenylsulfonyl,
 - 4-Chlorbenzylthio,
 - Benzylsulfinyl,
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - 25 - Hexadecylsulfonyl,
 - 4-Amino-1-piperidyl-sulfonyl,
 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
 - 4-Amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - 30 - 2-Amino-3-phenyl-propyl,
 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
 - Desoxyfructos-1-yl,
 - Mannofuranosyl,
 - 35 - 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
 - 2-Chinolylcarbonyl,
 - 1-Naphthylacetyl,
 - 1-Naphthylloxyacetyl,
 - 1-(4-Pyridyl)-ethylsulfonyl,
 - 40 - 12-Aminododecanoyl,
 - 4-(N-Oxidopyridyl),
 - 4-Pyridyl,
 - Tetradecanoyl,
 - 2-Pyridylacetyl,
 - 45 - 4-Pyridylthio-acetyl,
 - Phenyl,
 - Amino oder
 - tert.-Butoxycarbonylamino bedeuten;
 - R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander
 - 50 - Wasserstoff,
 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
 - Isopropyl,
 - Isobutyl,
 - n-Pentyl,
 - 55 - Benzyl,
 - 3,4-Methylenedioxybenzyl,
 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
 - 4-tert.-Butylbenzyl,

- 2-Phenylethyl oder
 - Cyclohexylmethyl bedeuten;
 - $R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10}$ und R^{10*}
 - Wasserstoff
 - 5 bedeuten;
 - R^5 und R^{5*} unabhängig voneinander
 - Wasserstoff oder
 - Hydroxy bedeuten;
 - R^8 und R^{8*}
 - 10 - Wasserstoff bedeuten, oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-3,4-diyl-System bilden;
 - R^9 und R^{9*} unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - 15 - Acetoxy,
 - n-Propyl,
 - Isopropyl,
 - Isobutyl,
 - Aminomethyl,
 - 20 - 4-Aminobutyl,
 - Hydroxymethyl,
 - tert.-Butoxymethyl,
 - Aminocarbonylmethyl,
 - 2-Benzoyloxycarbonyl-ethyl,
 - 25 - 4-Benzoyloxycarbonylamino-butyl,
 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
 - Cyclohexyl,
 - Cyclohexylmethyl,
 - Benzyl,
 - 30 - 2-Phenyl-ethyl
 - 4-Hydroxy-benzyl,
 - 4-Methoxy-benzyl,
 - 4-tert.-Butoxy-benzyl,
 - 1-Naphthylmethyl,
 - 35 - 2-Thienylmethyl,
 - 1-Imidazolyl-methyl,
 - 3-Indolyl-methyl,
 - 4-Pyridylmethyl
 - 4-(N-Oxidopyridyl)methyl
 - 40 - 2-Methylthio-ethyl,
 - 2-Methylsulfonyl-ethyl
 - tert.-Butylsulfonyl-methyl oder
 - 2-Carboxyl-ethyl bedeuten;
 - R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander
 - 45 - Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
 - Acetoxy bedeuten;
- wobei in den vorstehenden Verbindungen eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NH- oder -CH(OH)CH₂-;
- 50 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Ebenfalls ganz bevorzugt genannt seien Verbindungen der Formel I worin
- $l = 0$;
- $m = 1$;
- $n + o + p = 1$;
- 55 D und D* für einen Rest der Formel VI bzw. VI* stehen;
- R^1 und R^{1*}
- (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Resten aus der Reihe

- Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy substituiert sein kann, bedeuten;
- R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander
- 5 - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
- Cyclohexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 10 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- Phenyl,
- Benzyl,
- 2-Phenylethyl,
- 15 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-tert.-Butoxybenzyl
- 20 - 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- 25 - (Benzdioxolan-4-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 30 - 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 35 - 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 40 - 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl bedeuten;
- R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{11} und R^{11*}
- Wasserstoff bedeuten;
- 45 R^5 und R^{5*}
- Hydroxy bedeuten;
- R^9 und R^{9*}
- wie R^9 bzw. R^{9*} auf Seite 44 definiert sind;
- sowie Verbindungen der Formel I, worin
- 50 $I = 0$;
- $m = 1$;
- $n + o + p = 1$;
- D und D^* für einen Rest der Formel VII bzw. VII* stehen;
- R^1 und R^{1*}
- 55 einen Hexosyl- oder Pentosylrest bzw. einen 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl-Rest, der wie oben definiert ist, bedeuten;
- R^2 und R^{2*}
- Wasserstoff,

- (C₁-C₈)-Alkyl,
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl oder
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, die je mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

5 bedeuten;

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹¹ und R^{11*}

- Wasserstoff bedeuten;

R⁵ und R^{5*}

- Hydroxy bedeuten;

10 R⁹ und R^{9*}

wie R⁹ bzw. R^{9*} auf Seite 44 definiert sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe koppelt, gegebenenfalls zum

15 Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

Fragmente einer Verbindung der Formel (I) mit einer endständigen Carboxylgruppe besitzen z.B. die nachstehenden Formeln:

D - OH (VIII)

20 D - E - OH (IX)

D - F - OH (X)

D - G - OH (XI)

D - E - F - OH (XII)

D - E - G - OH (XIII)

25 D - F - G - OH (XIV)

D - E - F - G - OH (XIVa)

Entsprechendes gilt für die analogen, mit einem Stern versehenen Reste.

Fragmente einer Verbindung der Formel (I) mit einer endständigen Aminogruppe besitzen z.B. die nachstehenden Formeln:

30 H - Z - H (XV)

H - G - Z - G* - H (XVI)

H - F - Z - F* - H (XVIa)

H - E - Z - E* - H (XVIb)

H - F - G - Z - G* - F* - H (XVII)

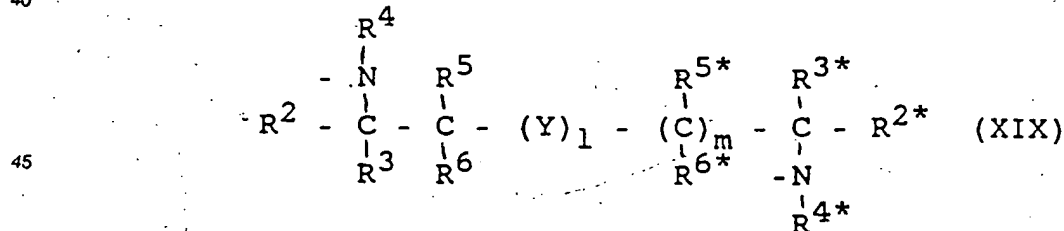
35 H - E - G - Z - G* - E* - H (XVIIa)

H - E - F - Z - F* - E* - H (XVIIb)

H - E - F - G - Z - G* - F* - E* - H (XVIII)

wobei Z für einen Rest der Formel (XIX) steht:

40



50 Im Falle nicht symmetrischer Zielmoleküle können auch andere Fragmente außer denen der Formeln XV bis XVIII, die eventuell an einer endständigen Aminogruppe geschützt sind, zum Einsatz kommen.

Methoden, die zur Herstellung einer Amidbindung geeignet sind, werden z.B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) oder Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979) beschrieben. Vorzugsweise werden die folgenden Methoden herangezogen: Aktivestermethode mit N-Hydroxy-succinimid, 1-Hydroxybenzotriazol oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin als Alkoholkomponente, Kupplung mit einem Carbodiimid wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit n-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) und die Gemischt-Anhydrid-Methode mit Pivaloylchlorid oder Chloramei-

55

sensäureethylester oder -isobutylester, oder Kupplung mit Phosphonium-Reagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) oder Uronium-Reagenzien, wie 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TBTU).

Fragmente der Formel (VIII) bzw. (VIII'), sofern sie unter

5 a) Formel (V) bzw. (V') fallen, werden nach den allgemeinen Methoden zur Herstellung von Aminosäuren synthetisiert;

10 b) Formel (VI) bzw. (VI') fallen, werden z. B. ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren synthetisiert, wobei deren Chiralitätszentrum erhalten bleibt. Diazotierung bei -20°C bis 50°C in verd. Mineralsäuren führt zu α -Bromcarbonsäuren oder über die Milchsäuren zu α -Trifluormethansulfonyloxy-

15 c) Formel (VII) bzw. (VII') fallen werden ausgehend von den entsprechenden α -Aminosäuren synthetisiert, wobei deren Chiralitätszentrum erhalten bleibt. Diazotierung bei -20°C bis 50°C in verdünnten Mineralsäuren führt zu Milchsäuren, die mit einem R^1 bzw. $\text{R}^{1'}$ tragenden Elektrophil umgesetzt werden können.

Fragmente der Formeln (IX), (X), (XI), (XII) und (XIII), (XIV) und (XIVa) werden nach den allgemeinen, bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren und Peptiden synthetisiert.

20 Fragmente der Formel (XV) werden ausgehend von optisch aktiven α -Aminosäuren oder Zuckern bzw. deren Abkömmlingen dargestellt. Zum Beispiel werden zur Herstellung von Fragmenten mit $m=1$, $l=0$, $\text{R}^5 = \text{R}^{5'} = \text{OH}$ und $\text{R}^6 = \text{R}^{6'} = \text{H}$ die Aminosäuren in bekannter Art und Weise in N-geschützte Aminosäurealdehyde überführt (B. Castro et al. Synthesis 1983, 676) und reduktiv mit geeigneten Metallen, Metallsalzen oder auch elektrochemisch zu N-geschützten Diaminodiolen umgesetzt. Die N-geschützten Aldehyde werden dazu z.B. in Tetrahydrofuran gelöst und bei -30°C bis 60°C , vorzugsweise -10°C bis

25 30°C , durch Zusatz einer Lösung von Samarium-(II)-jodid in Tetrahydrofuran in die N-geschützten Diaminodiol-Verbindungen überführt.

Abspaltung der Schutzgruppen liefert die Verbindungen der Formel (XV). Man erhält Diastereomerenmische bezüglich der OH-tragenden Zentren, die in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation und/oder durch Chromatographie getrennt werden.

30 Bei Synthese aus Zucker(-derivate)n bleiben die Chiralitätszentren des Ausgangsmaterials erhalten oder werden invertiert. OH-Gruppen, die erhalten bleiben sollen, werden in geeigneter Weise geschützt, die anderen werden durch Umsatz mit z.B. einem Sulfonsäurechlorid oder nach Mitsunobu (Synthesis (1981), 1-28) aktiviert und können durch Nucleophile ausgetauscht werden. Die gewünschten Produkte fallen hier in stereochemisch einheitlicher Form an.

35 Ausgehend z.B. von D-Mannit werden die Hydroxygruppen des Polyols in Position 3 und 4 durch Behandeln mit Aceton/Schwefelsäure und anschließend mit wäßriger Essigsäure als Acetonid geschützt. Durch Umsatz der beiden endständigen OH-Gruppen mit p-Toluolsulfonsäurechlorid/Pyridin und Behandlung mit Kaliumkarbonat in Methanol erhält man das 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol (Y. Le Merrer et al., Tetrahedron Lett. 26, (1985) 319-322). Behandlung des Diepoxids mit Cupraten in z.B.

40 Tetrahydrofuran führt zur Öffnung der Epoxide und Einführung von Substituenten in Position 1 und 6. Nach Aktivierung der Hydroxygruppen in Position 2 und 5 durch Reaktion mit z.B. einem Sulfonsäurechlorid werden beide durch Umsatz mit einem Azid ausgetauscht. Reduktion der beiden Azidgruppen durch z.B. katalytische Hydrierung und Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe mit HCl/Methanol liefert die Verbindungen des Restes (XV).

45 Fragmente der Formel (XV) mit $m=1$, $l=1$ und $\text{Y} = \text{Rest der Formel III}$ werden derart erhalten, daß N-geschützte Aminosäurealdehyde (s.o.) unter reduktiven Bedingungen (z.B. NaBH_3CN) mit einem geeigneten Amin umgesetzt werden.

Dabei werden die Aldehyde in z.B. Methanol gelöst und mit z.B. Ammoniumacetat und z.B. Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel umgesetzt. Anschließende Abspaltung der Schutzgruppen liefert den

50 gewünschten Baustein.
Fragmente der Formel XV mit $m=0$, $l=0$, $\text{R}^5 = \text{OH}$, $\text{R}^6 = \text{H}$ werden derart erhalten, daß geeignet Nitroverbindungen mit Basen wie z.B. Tetramethylguanidin deprotoniert und an N-geschützte Aminosäurealdehyde (s.o.) addiert werden. Reduktion der Nitrogruppe mit z.B. Raney-Nickel und Schutzgruppen-Abspaltung liefert die Verbindungen der Formel (XV) als Diastereomere, die, wie oben beschrieben getrennt

55 werden.
Die Fragmente der Formeln XVI, XVIa, XVIb, XVII, XVIIa, XVIIb und XVIII werden nach allgemein bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren und Peptiden synthetisiert.

In den Verbindungen der Formel I können eine oder mehrere Amidgruppen durch $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$,

-CH₂O-, OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-,
-P(O)(OR¹⁵)CH₂-, -P(O)(OR¹⁵)₂NH- oder -NH-CO- ersetzt sein.

Peptidanalogue dieser Art können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, die beispielsweise folgenden Literaturstellen entnommen werden können:

- 5 A.F. Spatola in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al. eds.) Marcel Dekker, New York, S. 267 (Reviewartikel);
J.S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) S. 463-468 (Reviewartikel);
D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177-185 (-CH₂NH-, -CH₂CH₂-);
A.F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243-1249 (-CH₂-S-);
10 M.M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 307-314 (-CH=CH-, cis und trans);
J.K. Whitesell et al., Chirality 1, (1989) 89-91 (-CH=CH-trans);
R.G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392-1398 (-COCH₂-);
C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH₂-);
M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97: 39405 (-CH(OH)CH₂-);
15 M.W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401-4404 (-CH(OH)CH₂-);
V.J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189-199 (-CH₂-S-);
N.E. Jacobsen, P.A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654-657 (-P(O)(OR)NH-).

Die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I erforderlichen Vor- und Nachoperationen wie Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen sind literaturbekannt und sind z.B. in T.W. Greene
20 "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981) beschrieben. Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Gruppen werden in an sich bekannter Weise hergestellt, indem man z.B. eine Verbindung der Formel I mit einer basischen Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure oder Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Base umsetzt. Stereoisomerengemische, insbesondere Diaste-
25 reomerengemische, die gegebenenfalls bei der Synthese von Verbindungen der Formel I anfallen, können in an sich bekannter Weise durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) weisen enzymhemmende Eigenschaften auf. Insbesondere hemmen sie die Wirkung retroviraler Aspartylproteasen wie die der HIV-Protease. Ihre
30 enzyminhibitorische Wirkung, die im milli- bis subnanomolaren Bereich liegt, kann wie folgt bestimmt werden.

Testprinzip:

Als Substrat der HIV-Protease diente bisher unter anderen das Heptapeptid H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-
35 Gln-Ile-OH (P.L. Darke et al., Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297-303). Die HIV-Protease spaltet das Substrat dabei zwischen dem zweiten Phe und Pro.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Substitution von Prolin durch 5-Oxaprolin in dieser Sequenz zu einem Substrat führt, das wesentlich schneller von der HIV-Protease gespalten werden kann und damit eine schnellere Analyse mit geringerem Enzymbedarf erlaubt.

Allgemeine Vorschrift für die Austestung von Inhibitoren der HIV-Proteasen:

a) Herstellung der Substratlösung:

2 mg H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH = 5-Oxaprolin) werden in 1 ml MGTE15-Puffer
45 gelöst (evtl. Anwendung von Ultraschall) und anschließend über einen Sterilfilter (0,45 µm) filtriert.

b) Herstellung der Inhibitorlösung:

Vom Inhibitor werden das 2,5-fache der gewünschten Molarität je ml Lösung eingewogen und mit
50 DMSO (10% des Endvolumens) gelöst. Man verdünnt mit MGTE15-Puffer bis zum Endvolumen und filtriert über Sterilfilter (0,45 µm).

c) Herstellung der Proteaselösung:

55 5 µl der HIV-Proteaselösung werden nach Bedarf mit MGTE25-Puffer verdünnt.

d) Testdurchführung:

Man pipettiert je 10 µl der Substratlösung in Reagenzgläser (16x100) mit Schraubdeckel. Zum Blindversuch werden 10 µl MGTE15-Puffer, der 10 % DMSO enthält, pipettiert. Die übrigen Reagenzgläser werden mit je 10 µl der Inhibitorlösungen versetzt. Man inkubiert 5-10 Minuten bei 37 °C und gibt dann zu jeder Probe 5 µl der Proteaselösung. Nach 2 Stunden Reaktion bei 37 °C werden von jeder Probe 10 oder 20 µl (je nach Empfindlichkeit des HPLC-Gerätes) abpipettiert, in Mikrovials gefüllt und mit 120 µl des HPLC-Laufmittels verdünnt.

e) Bedingungen für die HPLC-Analyse:

10 Laufmittelsystem: 80% 0,1 M Phosphorsäure pH 2,5

20% (w/w) Acetonitril

Säule: Merck ® LICHROSORB RP18 (5 µm) 250x4

Fluß: 1ml/min

Temperatur der Säule: 42 °C

15 Detektorparameter: 215 nm, 0,08 AUF, 18,2 °C

Analysenzeit: 11 Minuten

Retentionszeit des Substrates: 8,1 Minuten

Retentionszeit des N-terminalen Tetrapeptids: 3,9 Minuten

20 f) Benötigte Lösungsmittel:

1) MGTE15-Puffer:

20 mM Morpholinoethansulfonsäure (MES)

15 % (w/v) Glycerin

25 0,1% (v/v) Triton X 100

5 mM EDTA

0,5 M NaCl

1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF)

2) MGTE25-Puffer:

30 Zusammensetzung ähnlich wie beim MGTE15-Puffer mit folgender Abweichung:

25 % (w/v) Glycerin,

zusätzlich 1 mM Dithiothreitol (DTT)

In einen Erlenmeyerkolben wiegt man MES, EDTA, NaCl, DTT und PMSF ein, löst in wenig Wasser und

stellt auf pH 6 ein. In einen Meßkolben wiegt man die entsprechende Menge Glycerin ein und pipettiert

35 0,1% Triton X 100 dazu. Man überführt die wäßrige Lösung in den Meßkolben und füllt mit Wasser auf.

3) HPLC-Laufmittel:

Man stellt sich aus ortho-Phosphorsäure (FLUKA puriss. p.a.) eine 0,1 M Lösung her. Mit Triethylamin

(FLUKA puriss. p.a.) wird diese Lösung genau auf pH 2,5 eingestellt. Das Gewicht der Lösung wird

bestimmt und die entsprechende Menge Acetonitril (Abzug!) zugewogen. Gut durchmischen und ca. 5

40 Minuten mit Helium 5.0 entgasen.

g) Auswertung:

Unter den hier gewählten Bedingungen trennen sich die Heptapeptide von dem bei der enzymatischen Spaltung entstehenden N-terminalen Tetrapeptid. Der %-Gehalt des Tetrapeptid-peaks in Bezug auf

45 Summe Tetrapeptid + Heptapeptid entspricht der Spaltrate. Die nachfolgenden IC₅₀-Werte geben an, bei welcher Inhibitorkonzentration die Spaltrate halbiert ist.

50

55

Bsp. Nr. IC₅₀Bsp. Nr. IC₅₀

	1	10 nM	18	1,2 nM
5	5	3,6 µM	19	0,7 nM
	6	8,8 nM	21	220 nM
	7	18 nM	25	18 µM
10	8	30 µM	28	3 µM
	10	17 nM	30	30 nM
	11	0,8 nM	33	20 µM
	13	1,3 nm	39	1,3 nM
15	14	1,0 nM	40	13 nM
	15	400 nM	43	1,0 nM
	16	0,85 nM	45	1,5 µM
20	17	0,85 nM	48	80 µM

25

30

35

40

45

50

55

	Bsp. Nr.	IC ₅₀	Bsp. Nr.	IC ₅₀
	49	1,2 nM	104	24 nM
5	50	45 nM	105	19 nM
	51	0,8 nM	106	85 nM
	52	3,2 nM	107	8,5 nM
	53	4,0 nM	108	280 nM
10	54	260 nM	109	5,0 nM
	55	1,3 nM	110	1,0 nM
	58	49 nM	113	40 nM
15	59	47 nM	115	2,2 µM
	61	400 nM	116	1,7 nM
	63	6,5 nM	117	19 nM
	65	1,8 nM	118	1,2 nM
20	72	30 nM	119	10 µM
	74	1,7 nM	120	2,0 nM
	75	19 nM	121	22 nM
25	76	0,29 nM	123	32 nM
	77	9,2 nM	124	11 nM
	78	1,8 nM	125	0,75 nM
	80	28 nM	127	46 nM
30	82	9 nM	131	40 µM
	83	10 nM	132	20 µM
	84	110 nM	142	140 nM
35	85	1,9 nM	143	2,2 nM
	86	2,2 nM	145	95 nM
	87	1,6 nM	146	100 nM
	88	1 µM	148	36 nM
40	89	1,8 nM	149	360 nM
	90	2,2 nM	150	95 nM
	91	1,3 nM	151	4 nM
	93	22 nM	152	1 nM
45	94	6,5 nM	154	1 nM
	95	380 nM	155	10 nM
	97	36 nM	156	30 nM
50	98	1 µM		
	99	15 nM		
	100	400 nM		
	101	1,4 nM		
55	102	38 nM		

Das Zielpeptid wurde mit einem Peptid-Synthesizer Modell 430 A der Fa. Applied Biosystems unter Verwendung der Fmoc-Methode an einem mit Fmoc-Ile-OH veresterten p-Benzoyloxybenzylalkohol-Harz der Fa. Novabiochem (Beladung ca. 0,5 mmol/g Harz) stufenweise aufgebaut. Es wurde 1 g des Harzes eingesetzt und die Synthese mit Hilfe eines für die Fmoc-Methode modifizierten Synthese-Programmes durchgeführt.

Man verwendet folgende Aminosäure-Derivate: Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt, Fmoc-Asn-OH und Fmoc-Ser(tBu)-OObt. Zur Synthese von Fmoc-Opr-OH wurde H-Opr-OtBu nach der Methode von Vasella et al. (J.C.S. Chem. Comm. 1981, 97-98) synthetisiert und mit Fmoc-OSu in Dioxan/Wasser (1:1) in Gegenwart von NaHCO₃ umgesetzt. Die anschließende Spaltung des tert.-Butylesters mit Trifluoressigsäure liefert Fmoc-Opr-OH.

In die Cartridges des Synthesizers wurden jeweils 1 mmol der Aminosäurederivate mit freier Carboxylgruppe zusammen mit 0,95 mmol HOOBt eingewogen. Die Voraktivierung dieser Aminosäuren erfolgte direkt in den Cartridges durch Lösen in 4 ml DMF und Zugabe von 2 ml einer 0,55 molaren Lösung von Diisopropylcarbodiimid in DMF. Die HOOBt-Ester der anderen Aminosäuren wurden in 6 ml NMP gelöst und dann ebenso wie die in situ voraktivierten Aminosäuren an das vorher mit 20 % Piperidin in DMF entblockierte Harz gekuppelt. Nach beendeter Synthese wurde das Peptid unter gleichzeitiger Entfernung der Seitenkettenschutzgruppen mit Trifluoressigsäure unter Verwendung von Thioanisol und Ethandithiol als Kationenfänger vom Harz abgespalten. Der nach Abziehen der Trifluoressigsäure erhaltene Rückstand wurde mehrfach mit Essigester digeriert und zentrifugiert.

Der verbliebene Rückstand wurde an einem alkyltierten Dextrangel mit 10 %iger Essigsäure chromatographiert. Die das reine Peptid enthaltende Fraktion wurde vereinigt und gefriergetrocknet.

Massenspektrum (FAB): 854 (M + H⁺)

Aminosäureanalyse Asp: 0,98; Ser: 0,80; Glu: 1,00; Ile: 1,05; Phe: 2,10; NH₃: 1,76.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Heilmittel und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung bei Primaten, insbesondere beim Menschen.

Pharmazeutische Präparate enthalten eine wirksame Menge des Wirkstoffs der Formel I zusammen mit einem anorganischem oder organischen pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoff. Die Anwendung kann intranasal, intravenös, subkutan oder peroral erfolgen. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Körpergewicht, Alter und von der Applikationsart ab.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannten Lösungs-, Misch-, Granuliert- oder Dragierverfahren hergestellt.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose, Magnesiumstearylformat oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl und Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propan-1,2-diol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Ebenfalls möglich ist der Einsatz von injizierbaren Retardzubereitungen. Als Arzneiformen können z.B. ölige Kristallsuspensionen, Mikrokapseln, Rods oder Implantate verwendet werden, wobei die letzteren aus gewebeverträglichen Polymeren, insbesondere bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. auf der Basis von Polymilchsäure-Polyglykolsäure-Copolymeren oder Humanalbumin sein können.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

Chg Cyclohexylglycyl

Boc tert.-Butyloxycarbonyl

d Dublett

DC Dünnschichtchromatographie

DCC Dicyclohexylcarbodiimid

DCM Dichlormethan

- DMF Dimethylformamid
- DMAP 4-Dimethylaminopyridin
- DMSO Dimethylsulfoxid
- EDAC 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid
- 5 EE Essigsäureethylester
- FAB Fast atom bombardment
- HOBt Hydroxybenzotriazol
- i. Vac. im Vakuum
- m Multiplett
- 10 M Molekularpeak
- NEM N-Ethylmorpholin
- Npg Neopentylglycyl
- MS Massenspektrum
- PPA n-Propylphosphonsäureanhydrid
- 15 RT Raumtemperatur
- s Singulett
- Schmp. Schmelzpunkt
- t Triplett
- Tbg tert.-Butylglycyl
- 20 TBTU 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat
- THF Tetrahydrofuran
- Thia 2-Thienylalanyl
- Z Benzyloxycarbonyl

Die sonstigen für Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem in der Peptidchemie üblichen Drei-Buchstaben-Code (wie er z.B. in Eur. J. Biochem. 138, (1984), 9-37 beschrieben ist). Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, handelt es sich immer um eine Aminosäure der L-Konfiguration.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre.

30 Beispiel 1

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

100 mg N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden zusammen mit 111 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin, 0,57 ml NEM und 60 mg HOBt in 1,5 ml DMF
 35 gelöst. Nach Zugabe von 85 mg EDAC bei 0 °C rührte man weiter 1 h bei 0 °C, dann über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde i. Vac. abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit gesättigter KHCO₃-, 10 %iger KHSO₄-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol-Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 92 mg.

40 MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 975, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,72 (d, 6Hz, 6H); 0,75 (d, 6Hz, 6H); 1,29 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,60-2,96 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,68 (m, 2H); 7,03 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,30 (m, 22H); 7,53 (d, 9Hz, 2H).

45 Beispiel 2

N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

220 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden in 10 ml einer ca. 3N Lösung von HCl in Dioxan/Methanol 1/1 für 1 h bei RT gerührt.
 50 Man entfernte die flüchtigen Bestandteile der Lösung i. Vac. und trocknete im Hochvakuum. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 184 mg

MS (FAB): 499 (M + H)⁺, 481, 463

55 Beispiel 2a

N,N-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

136 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden mit 0,54 ml NEM

und 260 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-valin in 2 ml trockenen EE gelöst. Bei -10 °C wurde 0,97 ml einer 50 %igen PPA-Lösung in EE zugesetzt. Man rührte 1 h bei 0 °C, dann über Nacht bei RT. Die Lösung wurde mit EE verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-, 10 %iger KHSO₄-Lösung und Wasser extrahiert. Man trocknete die organische Phase über wasserfreiem MgSO₄, engte ein und reinigte den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 97/3).

Man erhielt als Ausbeute: 230 mg

MS (FAB): 739 (M + H)⁺, 681, 639, 569, 539

Beispiel 2b

10 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

2,3 g 2S,5S-Diazido-1,6-diphenyl-1,6-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit ca. 0,2 g Palladium auf Kohle (10 %ig) für 2 h unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, nach Einengung der Lösung wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 99/1).

Ausbeute: 1,33 g

MS (FAB): 341 (M + H)⁺

NMR (270 MHz; DMSO <D₆>): 1,29 (m, 4H); 1,37 (s, 6H); 2,71 (dd, 12Hz, 5Hz, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 7,12-7,33 (m, 10H)

20 Beispiel 2c

2S,5S-Diazido-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

8,5 g 2R,5R-Di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3S,4S-diol wurden in 300 ml DMF gelöst und mit ca. 9,2 g NaN₃ und 6,3 g 18-Krone-6 für 4 h auf 50 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde überwiegend i. Vac. abrotiert, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit wäßriger NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Toluol/n-Heptan 2/5 bis 2/3) chromatographiert.

Man erhielt als Ausbeute: 2,37 g

30 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 1,48 (s, 6H); 2,92-3,12 (m, 4H); 3,74 (dd, 10Hz, 5Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 7,21-7,39 (m, 10H)

Beispiel 2d

2R,5R-Di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3S,4S-diol

35 5,6 g 2R,5R-Dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden zusammen mit 7,9 g DMAP in 300 ml Chloroform gelöst. Man gab bei RT 14,5 g p-Nitrobenzolsulfonylchlorid hinzu und rührte 3 h bei 50 °C. Man versetzte mit Methylenchlorid und extrahierte die Lösung mit Bicarbonat-, KHSO₄- und NaCl-Lösung. Nach Trocknung der organischen Phase wurde eingeeengt.

40 Ausbeute: 11,8 g

MS (FAB): 713 (M + H)⁺, 697, 510

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 1,42 (s, 6H); 2,87 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3,11 (dd, 15Hz, 3Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 5,07 (dm, 9Hz, 2H); 6,95-7,11 (m, 10H); 7,73 (d, 9Hz, 4H); 8,18 (d, 9Hz, 4H)

45 Beispiel 2e

2R,5R-Dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol

Unter Argon wurden 1,12 g 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R-4R-diol (Y. Le Merrer, A. Dureau, C. Gravier, D. Languin und J.C. Depezay Tetrahedron Lett., 26 (1985), 319-322) bei -78 °C zu einer Lösung von 36 mmol (C₆H₅)₂CuLi in 60 ml trockenem Ether gegeben. Man entfernte das Kältebad und ließ unter Rühren auf RT erwärmen. Die Mischung wurde mit 250 ml EE versetzt und 3x mit einer Mischung aus 25 %igem Ammoniak und Ammoniumchlorid extrahiert. Die EE-Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Dichlormethan/EE 97/3 bis 90/10) gereinigt. Man erhielt als Ausbeute: 1,86 g

55 MS (FAB): 343 (M + H)⁺, 327, 285, 267

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 1,39 (s, 6H); 2,58 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H); 3,43 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 5,05 (d, 6Hz, 2H); 7,14-7,32 (m, 10H)

Beispiele 3-5

- 3) N,N -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol
- 4) N,N -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol
- 5) N,N -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

17 g tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal wurden in 500 ml trockenem THF gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Man gab über ca. 20 min 1 l 0,1 molare SmI_2 -Lösung in THF hinzu und rührte für 30 min bei RT nach. Mit 0,1 N wässriger HCl wurde auf pH 1-2 angesäuert. Man verdünnte mit EE, trennte die organische Phase ab und extrahierte diese mit 0,1 N HCl, 2x mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und 2x mit Wasser.

Nach Trocknung über MgSO_4 wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert (EE/Petrolether 1/2).

Die Fraktion, die das 3R,4R-Isomer enthielt, wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Aus der Fraktion, die das 3S,4S- und das 3R,4S-Isomer enthielt, konnte das 3S,4S-Isomer durch Kristallisation aus Dichlormethan/Isopropylether/Heptan gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Erlangung des 3R,4S-Isomeren an RP18-Kieselgel chromatographiert (Acetonitril/Wasser 4/6).

Ausbeuten: 1,61 g 3R,4R-Isomer

1,00 g 3S,4S-Isomer

0,71 g 3R,4S-Isomer

Rf-Werte: Kieselgel, EE/Hexan 1/2

0,18 3R,4R-Isomer

0,41 3S,4S-Isomer

0,39 3R,4S-Isomer

MS (FAB): 501 (M+H)⁺, 401, 345, 327, 301 3R,4R-Isomer 501 (M+H)⁺, 401, 345, 327, 301 3S,4S-Isomer 501 (M+H)⁺, 401, 345, 327 3R,4S-Isomer

¹H-NMR (270 MHz, DMSO d_6):

	3R,4R-Isomer	3S,4S-Isomer	3R,4S-Isomer
N-H	6,16; (d, 2H)	6,60 (d, 2H)	6,31 (d, 1H) 6,28 (d, 1H)
O-H	4,43 (m, 2H)	4,57 (d, 7Hz, 2H)	4,62 (d, 4Hz, 1H) 4,94 (d, 6Hz, 1H)
H ³ , H ⁴	4,12 (m, 2H)	3,71 (m, 2H)	3,91-4,12(m, 2H)
H ² , H ⁵	3,24 (m, 2H)	3,42 (m, 2H)	3,27-3,46(m, 2H)
CH ₂	2,54-2,80 (m, 2H)	3,04 (dd, 14Hz, 4Hz, 1H) 2,63 (dd, 14Hz, 9Hz, 1H)	2,62-2,83(m, 2H)
C(CH ₃) ₃	1,30 (s, 18H)	1,30 (s, 18H)	1,32 (s, 9H) 1,24 (s, 9H)
Ar-H	7,08-7,27 (m, 10H)	7,11-7,29 (m, 10H)	7,08-7,32(m, 10H)

Die Zuordnung der absoluten Stereochemie ergibt sich beim 3R,4S-Isomeren aus dem doppelten Signalsatz, die Unterscheidung zwischen dem 3R,4R- und dem 3S,4S-Isomeren durch Vergleich mit synthetischem Referenzmaterial ausgehend von D-Mannit (s. Beispiel 3.1). Auswertung von Kopplungskonstanten nach Abspaltung der tert.-Butoxycarbonyl-Gruppen und Überführung der Isomere mit Phosgen in doppelte 2-Oxazolidinonsysteme ergab damit konsistente Ergebnisse.

Beispiel 3.1

Zuordnung der absoluten Stereochemie der Isomere aus Beispielen 3-5

N,N -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S-5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

140 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden in einer Mischung aus 5 ml 1N HCl in Methanol und 5 ml 5N HCl in Dioxan gelöst und 4 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden i. Vac. entfernt. Man trocknete den Rückstand im Hochvakuum und setzte das erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (MS (FAB): 301 (M+H)⁺ der freien Base) direkt in die nächste Reaktion ein.

45 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und zusammen mit 40 µl Triethylamin und 75 mg Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester 3 h bei

RT gerührt. Man verdünnte mit Dichlormethan und extrahierte mit KHSO_4 -, NaHCO_3 - und NaCl -Lösung. Nach Trocknung über wasserfreiem Na_2SO_4 wurde eingengt und der Rückstand über Kieselgel gereinigt (Acetonitril/DCM 1/8).

Ausbeute: 23 mg

5 MS (FAB) 501 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 401, 345, 327, 301

Die Verbindung war identisch mit dem polarsten Isomer aus den Beispielen 3-5.

Beispiel 6

$\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

10

38 mg $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden für 30 min mit 5N HCl in Dioxan behandelt. Die flüchtigen Bestandteile wurden i. Vac. entfernt, der Rückstand getrocknet. Das so erhaltene $\text{N,N}'$ -Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurde mit 40 mg tert.-Butyloxycarbonylphenylalanin, 22 mg HOBt und 51 mg TBTU in 1 ml trockenem DMF gelöst. Man setzte 60 μl Ethyldiisopropylamin hinzu und rührte 15 min bei RT. Das DMF wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit KHSO_4 -, NaHCO_3 -Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über MgSO_4 konzentrierte man auf, wobei die Substanz auskristallisierte. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit Ether und erhielt so eine Ausbeute von: 30 mg

15 MS (FAB): 1015 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 993 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 893, 793

20 NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,79 (m, 12H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,68-2,82 (m, 4H); 2,85-3,03 (m, 4H); 3,37 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H); 4,21 (m, 2H); 4,66 (d, 7Hz, 2H); 7,03 (d, 7Hz, 2H); 7,05-7,34 (m, 20H); 7,62 (d, 7Hz, 2H); 7,68 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 7

25 $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog zu Beispiel 6 aus $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

MS (FAB): 1015 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 993 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 893, 793

30 NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,68-0,85 (m, 12H); 1,28 (s, 9H); 1,30 (s, 9H); 1,75-2,03 (m, 2H); ca. 2,5-3,30 (m, 8H); ca. 3,3-3,51 (m, 2H); 4,05-4,30 (m, 5H); 4,43 (m, 1H); 4,74 (d, 4Hz, 1H); 5,32 (d, 7Hz, 1H); 6,93-7,35 (m, 22H); 7,61 (d, 8Hz, 1H); 7,67 (d, 7Hz, 1H); 7,85 (d, 8Hz, 1H); 7,92 (d, 7Hz, 1H)

Beispiel 8

35 $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

164 mg $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden 1,5 h bei RT mit 10 ml 5N HCl in Dioxan behandelt. Die flüchtigen Bestandteile entfernte man i. Vac., den Rückstand trocknete man. Das so erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurde zusammen mit 178 mg tert.-Butoxycarbonyl-L-valin und 0,56 ml NEM in 15 ml trockenem DMF gelöst. Bei -5 °C gab man 0,53 ml einer 50 %igen Lösung von PPA in EE hinzu, rührte 1 h bei 0 °C und über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit Wasser, NaHCO_3 -, KHSO_4 -Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Na_2SO_4 engte man i. Vac. ein. Beim Behandeln des Rückstandes mit Diethylether kristallisierte das Produkt aus. Es wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

45

Ausbeute: 59 mg

MS (FAB): 699 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 599, 499

Beispiel 9

50 $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog zu Beispiel 8 aus $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

MS (FAB): 699 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 599, 499

55

Beispiel 10

$\text{N,N}'$ -Bis-(L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-tetrahydrochlorid

Beispiel 11

- 5 N,N'-Bis-(Nα-(tert.-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

36 mg N,N'-Bis-(Nω-Benzoyloxycarbonyl-Nα-(tert.-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (Synthese analog Beispiel 1 aus Nω-Benzoyloxycarbonyl-Nα-(tert.-butoxycarbonyl)-L-lysyl und N,N'-Bis-(L-Valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid) wurden mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in Methanol hydriert. Der pH-Wert wurde dabei mit einer Lösung von HCl in Methanol auf etwa 3-4 gehalten. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengung erhielt man 26 mg Produkt.

MS (FAB, LiI): 961 (M + Li)⁺

- 15 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,75 (d, 5Hz, 6H); 0,78 (d, 5Hz, 6H); ca. 1,13-1,60 (m, ca. 12H); 1,38 (s, 18H); 1,88 (m, 2H); ca. 2,50-2,68 (m, 2H); 2,72-2,94 (m, 6H); 3,72 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 4,41-4,55 (m, 4H); 4,72 (m, 2H); 6,76 (m, 2H); 7,05-7,23 (m, 16H); 7,66 (d, 8Hz, 2H); 8,15 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 12

- 20 N,N'-Bis-(Nα-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl)-L-lysyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 11.

MS (FAB): 1051 (M + H)⁺, 951

25

Beispiel 13

N,N'-Bis-((2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

- 30 57 mg N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid, 95 mg (2S-(1,1-Dimethylethylsulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionsäure (J. Med. Chem. 31, 1839, (1988)), 41 mg HOBt und 96 mg TBTU wurden in 1 ml trockenem DMF gelöst. Bei RT gab man 0,11 ml N-Ethyl-diisopropylamin hinzu und rührte für 1 h. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand mit 30 ml EE aufgenommen und mit Bisulfat-, Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ engte man ein und reinigte die Substanz durch Chromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 97/3).
- 35 Man erhielt als Ausbeute: 31 mg

MS (FAB): 1153 (M + Na)⁺, 1131 (M + H)⁺, 716

- 40 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,69 (d, 7Hz, 6H); 0,76 (d, 7Hz, 6H); 1,10 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,63-2,87 (m, 6H); 3,08 (m, 2H); ca. 3,25-3,44 (m, ca. 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 7,32 (d, 8Hz, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H); 7,47-7,62 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,12-8,25 (m, 4H)

Beispiel 14

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

- 45 Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB, LiI): 973 (M + Li)⁺, 967 (M + H)⁺

Beispiel 15

- 50 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(O-tert.-butyl-seryl)-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

52 mg N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden zusammen mit 18 mg HOBt, 15,3 µl NEM und 35 mg O-tert.-Butyl-N-tert.-butoxycarbonyl-L-serin in 1 ml trockenem DMF gelöst und bei 0 °C mit 25,3 mg EDAC versetzt. Man rührte 1h bei 0 °C, über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit Bisulfat-, Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt als Ausbeute: 28 mg

MS (FAB): 1301 (M + Na)⁺, 1279 (M + H)⁺, 1261, 1179, 1079.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,78 (d, 7Hz; 6H), 0,81 (d, 7Hz; 6H), 1,06 (s; 18H), 1,38 (s, 18H), 1,82 (m; 2H), 2,61-2,98 (m, 8H), ca. 3,15-3,45 (m, ca. 6H), 3,92 (m; 2H), 4,11 (dd, 8Hz, 6Hz; 2H), 4,47 (m; 2H), 4,63 (m; 4H), 6,58 (d, 8Hz; 2H), 7,04-7,25 (m; 20H), 7,46 (d, 9Hz; 2H), 7,77 (d, 8Hz; 2H), 7,83 (d, 8Hz; 2H).

Beispiel 16

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

100 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (Beispiel 1) wurden mit einer Mischung aus 2 ml 5N HCl in Dioxan und 1 ml HCl in Methanol für 30 min bei RT behandelt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile i.Vac., wusch den Rückstand mit Ether und trocknete die Substanz im Hochvakuum.

Ausbeute: 59 mg

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775.

Beispiel 17

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775

Beispiel 18

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775

Beispiel 19

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 14

MS (FAB): 967 (M + H)⁺

Beispiel 20

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 14

MS (FAB): 967 (M + H)⁺

Beispiel 21

Bis-(N-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-tri-hydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 22

MS (FAB): 776 (M + H)⁺

Beispiel 22

Bis-(N-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin

Synthese analog Beispiel 6 aus Beispiel 23

MS (FAB, LiI): 982 (M + Li)⁺, 976 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,81 (m, 12H); 1,29 (s, 18H); 1,89 (m, 2H); ca. 2,45-2,98 (m, ca. 12H); 3,97 (m, 2H); 4,05-4,25 (m, 4H); 7,03 (d, 9Hz, 2H); 7,10-7,31 (m, 20H); 7,65 (d, 8Hz, 2H); 7,84 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 23

Bis-(N-(L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-tri-hydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 24

MS (FAB): 482 (M + H)⁺

Beispiel 24

Bis-(N-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin

Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 25

5 MS (FAB): 682 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,73 (d, 6Hz, 6H); 0,77 (d, 6Hz, 6H); 1,38 (s, 18H); 1,65 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 2,42-ca. 2,53 (m, ca. 4H); 2,64 (dd, 14Hz, 8Hz, 2H); 2,84 (dd, 14Hz, 6Hz, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,93 (m, 2H); 6,50 (d, 9Hz, 2H); 7,12-7,28 (m, 10H); 7,62 (d, 8Hz, 2H)

10 Beispiel 25

Bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-hydrochlorid

9,6 g tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal wurden zusammen mit 30,5 g NH₄OAc und 1,7 g NaBH₃CN in 300 ml Methanol gelöst und 6h bei RT gerührt. Mit konzentrierter HCl wurde auf pH < 2 angesäuert.

15 Dabei fällt das Produkt aus. Man digeriert mit Diethylether und Wasser, trocknete im Hochvakuum und erhielt als Ausbeute 3,1 g.

MS (FAB): 484 (M + H)⁺, 428, 372,

NMR (270 MHz; DMSO<D₆>): 1,33 (s, 18H), 2,55-2,90 (m; 8H), 3,82 (m; 2H), 6,75 (m; 2H), 7,12-7,325 (m; 10H).

20

Beispiel 26

N,N'-Bis-(5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

25 Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 643 (M + H)⁺, 625,

NMR (270 MHz; DMSO<D₆>): 0,92 (m; 12H), 1,43 (m; 4H), 1,60 (m; 4H), 1,74 (m; 2H), 2,15 (m, 2H), 2,26 (m; 2H), 2,72 (dd, 14Hz, 11Hz; 2H), 2,93 (m; 2H), 3,12 (dm; 2H), 3,44 (m; 4H), 4,03 (m; 2H), ca. 4,85 (m; ca. 4H), 7,13-7,38 (m; 20H), 7,82 (m; 6H), 8,13 (d, 9Hz; 2H).

30

Beispiel 26a

N,N'-Bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)oxy-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

35 88,5 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden für 30 min bei RT mit 2 ml 5N HCl in Dioxan behandelt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile i. Vac. und trocknete den Rückstand im Hochvakuum. Das erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,5S-diol-dihydrochlorid wurde mit 211 mg N-tert.-Butyloxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-oxy-octansäure (Synthese aus (5S)-5-((1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methylbutyl> dihydrofuran-2(3H)-on (A.H. Fray et al; J. Org. Chem. 51 (1986), 4828-4833) analog der Darstellung von 5-(t-Boc-amino)-4-(tert.-butyldimethylsilyl)-oxy>-6-(phenylmethyl)-hexanoic Acid (B.E. Evans et al., J. Org. Chem. 50, (1985), 4615-4625)), 72 mg HOBt und 28,5 µl NEM in 5 ml trockenem DMF gelöst. Bei 0 °C wurden 101 mg EDAC zugesetzt. Die Lösung wurde 1h bei 0 °C gerührt, dann über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit KHSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung extrahiert. Nach

40 Trocknung der organischen Phase wurde aufkonzentriert und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (DCM/Acetonitril 5/1).

45 Ausbeute: 129 mg

MS (FAB): 1093 (M + H)⁺, 1071 (M + H)⁺, 971, 871,

50 NMR (270 MHz, DMSO<D₆>): 0,02 (s; 6H), 0,08 (s; 6H), 0,77-0,93 (m; 30H), ca. 1,1-1,4 (m; ca. 6H), 1,45-1,63 (m; 4H), 1,91 (m; 2H), 2,02-2,16 (m; 2H), 2,67 (dd, 11Hz, 14Hz; 2H), 3,36 (m; 2H), 3,42-3,56 (m; 4H), 3,95 (m; 2H), 4,81 (d, 6Hz; 2H), 6,44 (d, 8 Hz; 2H), 7,08-7,30 (m; 10H), 7,79 (d, 9Hz; 1H).

Beispiel 27

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol

55

Synthese analog zu Beispiel 6 aus 3S,6S-Diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

NMR (270 MHz, DMSO<D₆>): 0,85 (d, 6Hz, 12H); 1,20 (s, 18 H); 1,66 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); ca. 2,48 (m, 4H); 2,74 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); ca. 3,31 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,30 (m, 2H);

4,68 (m, 2H); 7,01 (d, 8Hz, 2H); 7,10-7,30 (m, 14 H); 7,62 (d, 8Hz, 2H); 7,74 (d, 8Hz, 2H); 8,43 (d, 4,8 Hz, 4H)

MS (FAB): 1023 (M + H)⁺, 923, 823

5 **Beispiel 27a**

3S,6S-Diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

Synthese analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e ausgehend von 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 4-Picolylolithium

10 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 1,87-2,20 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 3,29 (m, 2H); 3,84 (d, 6Hz, 2H); ca. 3,3-4,5 (br, ca. 4H); 8,07 (d, 7Hz, 4H); 8,18 (m, 6H); 8,88 (d, 7Hz, 4H)

MS (FAB): 331 (M + H)⁺

Beispiel 28

15 N,N'-Bis-(2S-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amino-3-methyl-butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-tetrahydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 765 (M + H)⁺

20

Beispiel 29

N,N'-Bis-(2S-<2S-tert.-butoxycarbonylamino-3-phenyl-propyl>-amino-3-methyl-butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

25 Von 50 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,5S-diol wurden analog Beispiel 8 die Schutzgruppen entfernt. Das resultierende 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,5S-diol-dihydrochlorid wurde mit 70 mg 2S-(2S-tert.-Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propyl)-amino-3-methyl-butan-säure (Synthese durch reduktive Kupplung von tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal und L-Valinmethylester-hydrochlorid mit NaBH₃CN <R.F. Borch et al., J. Am. Chem. Soc., 93 (1971), 2897-2904> gefolgt von üblicher Methylester-Spaltung), 41 mg HOBt und 12,6 µg NEM in 5 ml trockenem DMF gelöst. Bei 0 °C, wurden 57 mg EDAC zugesetzt. Man rührte 1 h bei 0 °C, über Nacht bei RT. Das DMF wurde i. Vac. entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit KHSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung und Einengung vertrieb man den Rückstand mit Diethylether.

Ausbeute: 33 mg

35 MS (FAB): 965 (M + H)⁺, 865, 765

NMR (270 MHz; DMSO-*d*₆): 0,74 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 6Hz, 6H); 1,33 (s, 18H); 1,63 (m, 2H); 1,94-2,16 (m, 4H); ca. 2,5 (m, ca. 4H); 2,64 (m, 2H); 2,81 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 3,13 (dm, 14Hz, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,90 (m, 2H); 6,58 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,30 (m, 20H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

40 **Beispiel 30**

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

45

Beispiel 31

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

50 MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Beispiel 32

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

55 Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Beispiel 33

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793

5 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,48 (d, 7Hz, 6H); 0,54 (d, 6Hz, 6H); 1,25 (s, 18H); 1,70 (m, 2H); 2,60 (t, 13Hz, 2H); 2,74 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H); 2,96 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); 3,13 (dm, 14Hz, 2H); 3,39 (m, 2H); 4,02-4,25 (m, 6H); 4,88 (d, 4Hz, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,07-7,33 (m, 20H); 7,60 (d, 9Hz, 2H); 8,24 (d, 9Hz, 2H);

Beispiel 34

10 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793

15 Beispiel 35

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793

20

Beispiele 36-38

36) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

37) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

38) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

25

Synthese analog den Beispielen 3-5 aus tert.-Butoxycarbonyl-D-phenylalaninal. Die MS und NMR-Daten entsprechen denen ihrer Enantiomeren aus den Beispielen 3-5.

Beispiel 39

30 N,N'-Bis-(L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB, LiI): 899 (M + Li)⁺, 893 (M + H)⁺, 875

35 Beispiel 40

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1093 (M + H)⁺, 993

40

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,76 (m, 12H); 1,23 (s, 18H); 1,89 (m, 2H); 2,60-2,87 (m, 4H); 3,12 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); ca. 3,33 (m, 2H); 3,52 (dm, 4Hz, 2H); 4,16-4,35 (m, 4H); 4,44 (m, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,00-7,27 (m, 12H); 7,37-7,44 (m, 4H); 7,46-7,68 (m, 8H); 7,79 (m, 2H); 7,92 (d, 8Hz, 2H); 8,13 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 41

45 N,N'-Bis-[(2-(2-Hydroxyethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1007 (M + H)⁺

50

Beispiel 42

N,N'-Bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

55

MS (FAB): 805 (M + H)⁺, 787

Beispiel 43

N,N'-Bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16
MS (FAB): 805 (M + H)⁺, 787

5 **Beispiel 44**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6
MS (FAB): 1005 (M + H)⁺, 987 905, 805

10

Beispiel 45

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

15 MS (FAB): 1005 (M + H)⁺, 987, 905, 805

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,86 (m, 12H); 0,99-1,67 (m, ca. 24H); 1,28 (s, 18H); 1,74 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,75 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H); 2,96 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,23 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,13-4,25 (m, 2H); 4,42 (d, 5Hz, 2H); 7,02 (d, 8Hz, 2H); 7,13-7,32 (m, 10H); 7,69-7,81 (m, 4H)

20 **Beispiel 46**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

200 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden in 25 ml Eisessig gelöst und mit 100 mg Platindioxid als Katalysator für 18 h bei 60 °C und 120 bar hydriert. Nach
25 Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel i. Vac. entfernt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 150 mg

MS (FAB): 535 (M + Na)⁺, 513 (M + H)⁺, 413

30 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,75 (m, 2H); 0,94 (m, 2H); 1,03-1,32 (m, 10H); 1,38 (s, 18H); 1,44 (m, 2H); 1,50-1,73 (m, 8H); 1,80 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,53 (m, 2H); 4,28 (d, 6Hz, 2H); 6,48 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 47

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol

35 Synthese analog Beispiel 46

MS (FAB): 513 (M + H)⁺, 413

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,65-0,96 (m, 4H); 1,03-1,28 (m, 10H); 1,30-1,45 (m, 20H); 1,54-1,70 (m, 8H); 1,82 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 5,88 (d, 9Hz, 2H)

40 **Beispiel 48**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog Beispiel 46

MS (FAB): 513 (M + H)⁺, 413

45

Beispiel 49

N,N'-Bis-(4Z-aminocyclohexancarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol-dihydrochlorid

50 Synthese analog Beispiel 16 bzw. 6

MS (FAB): 1043 (M + H)⁺, 1025

Beispiel 50

55 N,N'-Bis-(4Z-N-tert.-butoxycarbonylamino)-cyclohexancarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1243 (M + H)⁺, 1143, 1043

Beispiel 51

N,N'-Bis- \langle (2S-(1,2-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

5 Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1131 (M + H)⁺, 716

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,77 (d, 7Hz, 6H); 0,80 (d, 7Hz, 6H); 1,12 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 2,92-3,03 (m, 2H); 3,10-3,22 (m, 2H); ca. 3,27-3,49 (m, 6H); 3,54-3,67 (m, 2H); 4,02-4,15 (m, 4H); 4,66 (d, 6Hz, 2H); 7,01-7,09 (m, 2H); 7,10-7,25 (m, 8H); 7,28-7,43 (m, 4H); 7,48-7,68 (m, 6H); 7,79 (d, 8Hz, 2H); 7,88-7,95 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

Beispiel 52

N,N'-Bis- \langle (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1053 (M + Na)⁺, 1031 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,72 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 7Hz, 6H); 1,14 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,62-2,94 (m, 8H); ca. 3,20-3,35 (m, ca. 4H); 3,53 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 4,02-4,13 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,64 (m, 2H); 7,01-7,10 (m, 2H); 7,12-7,39 (m, 22H); 8,05 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 53

N,N'-Bis- \langle (3-(1,1-dimethylethyl-sulfonyl)-propionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

25 Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 873 (M + Na)⁺, 851 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,69 (d, 6Hz, 6H); 0,73 (d, 6Hz, 6H); 1,33 (s, 18H); 1,84 (m, 2H); 2,54-2,59 (m, 6H); 2,67 (m, 2H); ca. 3,15-3,30 (m, 6H); 4,05 (dd, 7Hz, 9Hz, 2H); 4,47 (m, 2H); 4,63 (m, 2H); 7,06-7,21 (m, 10H); 7,30 (d, 9Hz, 2H); 7,94 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 54

N,N'-Bis- \langle (2R-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(2-thienyl)-propionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

35 Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1065 (M + Na)⁺, 1049 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,51 (d, 7Hz, 6H); 0,56 (d, 7Hz, 6H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,95-3,19 (m, 8H); 3,30-3,60 (m, 8H); 3,95 (dd, 8Hz, 5,2Hz, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,62 (d, 7Hz, 2H); 6,93 (d, 3,2Hz, 4H); 7,08-7,25 (m, 10H); 7,34 (m, 2H); 7,43 (d, 8,4Hz, 2H); 8,14 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 55

N,N'-Bis- \langle L-phenylalanyl-L-valyl \rangle -4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decan-5,6-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 56

45 MS (FAB): 725 (M + H)⁺

Beispiel 56

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decan-5,6-diol-dihydrochlorid

50

Synthese analog zu Beispiel 6 bzw. den Beispielen 3-5

MS (FAB): 925 (M + H)⁺, 826, 725

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,75-0,95 (m, 24H); 1,29 (s, 18H); 1,35-1,45 (m, 4H); 1,56 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,74 (dd, 10Hz, 13Hz, 2H); 2,95 (dd, 4Hz, 13Hz, 2H); 3,23 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,13-4,28 (m, 4H); 4,45 (d, 5Hz, 2H); 7,02 (8d, 8Hz, 2H); 7,13-7,33 (m, 10H); 7,76 (d, 8Hz, 2H); 7,80 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 57

N,N'-Bis- \langle (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl \rangle -4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-

Synthese analog zu Beispiel 13 bzw. den Beispielen 3-5

MS (FAB): 985 (M + Na)⁺, 963 (M + H)⁺

- 5 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,78 (d, 7Hz, 6H); 0,80-0,93 (m, 18H); 1,15 (s, 18H); 1,20-1,68 (m, 6H); 1,98 (m, 2H); 2,58 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 2,73 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 2,98 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,23 (m, 2H); ca. 3,33 (m, 2H); 3,47-3,61 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,44 (d, 5Hz, 2H); 7,15-7,33 (m, 10H); 7,69 (d, 9Hz, 2H); 8,22 (d, 9Hz, 2H)

10 **Beispiel 58**

N,N'-Bis-⟨(2-pyridyl)-acetyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

- 74 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol dihydrochlorid und 68 mg 2-Pyridylessigsäurehydrochlorid wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 53 mg HOBt, 125 mg TBTU und 0,221 ml Diisopropylethylamin versetzt. Man rührte 2h bei RT und arbeitete wie üblich auf. Nach Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 95/5 bis 90/10) erhielt man 68 mg Produkt.

MS (FAB): 759 (M + Na)⁺, 737 (M + H)⁺

- 15 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,70 (2d, 12H); 1,88 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2,77 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,72 (m, 4H); 4,13 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,46 (m, 2H); 7,05-7,23 (m, 10H); 7,28-7,40 (m, 4H); 7,48 (d, 9Hz, 2H); 7,82 (dt, 8Hz, 2Hz, 2H); 7,97 (d, 9Hz, 2H); 8,54 (m, 2H)

Beispiel 59

N,N'-Bis-⟨(4-pyridyl-thio)-acetyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

- 25 74 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid und 66 mg 4-Pyridylmercaptoessigsäure wurden in 2ml DMF gelöst und mit 53 mg HOBt, 125 mg TBTU und 0,177 ml Diisopropylamin versetzt. Man rührte 2h bei RT, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verrührte den Rückstand für 30 min zwischen EE und NaHCO₃-Lösung. Das Unlösliche wurde abfiltriert und mit EE und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in warmem DMF gelöst, die Lösung filtriert und in EE verrührt. Der Niederschlag
- 30 wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 76 mg

MS (FAB): 801 (M + H)⁺

- NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,68 (2d, 12H); 1,84 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2,78 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,73 (d, 15Hz, 2H); 3,90 (d, 15Hz, 2H); 4,17 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 7,05-7,20 (m, 10H); 7,30 (m, 4H); 7,58 (d, 9Hz, 2H); 8,03 (d, 9Hz, 2H); 8,34 (m, 4H)

35

Beispiel 60

N,N'-Bis-⟨L-phenylalanyl-D-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

- 40 MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Beispiel 61

N,N'-Bis-⟨D-phenylalanyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

- 45 Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Beispiel 62

N,N'-Bis-⟨tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-D-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

50

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793

- NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,42 (d, 7Hz, 6H); 0,47 (d, 7Hz, 6H); 1,26 (s, 18H); 2,58 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,98 (dd, 13Hz, 5Hz, 2H); 3,16 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 4,00-4,32 (m, 6H); 4,85 (d, 5Hz, 2H); 6,86 (d, 9Hz, 2H); 7,07-7,30 (m, 20H); 7,74 (d, 9Hz, 2H); 8,19 (d, 9Hz, 2H)

55

Beispiel 63

N,N'-Bis-⟨tert.-butoxycarbonyl-D-phenylalanyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1015 (M + Na)⁺, 993 (M + H)⁺, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,72, (d, 7Hz, 12Hz); 1,30 (s, 18H); 1,84 (s, 2H); 2,65-2,82 (m, 4H); 2,88-3,02 (m, 4H); 3,37 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H); 4,28 (m, 2H); 4,63 (d, 7Hz, 2H); 6,96 (d, 8Hz, 2H); 7,05-7,35 (m, 20H); 7,59 (d, 8Hz, 2H); 7,82 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 64

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 709 (M + H)⁺

Beispiel 65

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 821 (M + H)⁺

Beispiel 66

N,N'-Bis-<L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 20

MS (FAB): 641 (M + H)⁺

Beispiel 67

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 931 (M + Na)⁺, 909 (M + H)⁺, 809, 709

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 1,38 (s, 18H); 2,58-2,78 (m, 4H); 2,92-3,09 (m, 4H); 3,43-3,62 (m, 4H); 3,78 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,83 (d, 5Hz, 2H); 6,92 (d, 9Hz, 2H); 7,10-7,29 (m, 10H); 7,90 (d, 9Hz, 2H); 8,01 (m, 2H)

Beispiel 68

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1021 (M + H)⁺, 921, 821

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,70-0,85 (m, 12H); 1,03 (m, 2H); 1,29 (s, 18H); 1,37 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 2,68-2,80 (m, 4H); 2,84-3,04 (m, 4H); 3,39 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H); 4,20 (m, 2H); 4,64 (d, 7Hz, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,33 (m, 20H); 7,62-7,73 (m, 4H)

Beispiel 69

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 863 (M + Na)⁺, 841 (M + H)⁺, 741, 641

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,83 (d, 6Hz, 6H); 0,87 (d, 6Hz, 6H); 1,38 (s, 18H); ca. 1,42 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,03 (dm, 14Hz, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,52 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,72 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,90-4,08 (m, 4H); 4,79 (d, 5Hz, 2H); 6,93 (d, 9Hz, 2H); 7,10-7,28 (m, 10H); 7,78-7,90 (m, 4H)

Beispiel 70

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-seryl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 769 (M + H)⁺

Beispiel 71

N,N'-Bis-<5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-2R-propyl-octanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

- 5 56 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid und 134 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octansäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 43 mg HOBt, 101 mg TBTU und 155 mg Diisopropylethylamin versetzt. Man rührte 4h bei RT, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verteilte den Rückstand zwischen DCM und Wasser. Die organische Phase wurde mit KHSO_4 -, NaHCO_3 -Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Natriumsulfat engte man ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/EE 3/1). Man erhielt als Ausbeute 157 mg N,N'-Bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid. Behandlung mit HCl in Dioxan analog Beispiel 16 ergab das Produkt.

- 10 Die Kupplungskomponente N-tert.-Butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octansäure wurde analog der Beschreibung in Beispiel 27 dargestellt.

Das Ausgangsmaterial (5S)-5-<(1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methylbutyl>dihydrofuran-2(3H)-on wurde dafür zusätzlich mit Allylbromid alkyliert und dann hydriert (analog der Darstellung von Verbindung 11 bei Fray et al.).

MS (FAB): 727 (M + H)⁺

- 20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,80-0,88 (m, 18H); 1,08-1,74 (m, 18H); ca. 2,55 (m, 2H); 2,72-2,88 (m, 4H); 3,02-3,18 (m, 4H); 3,48 (d, 7Hz, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 2H); 7,20-7,32 (m, 10H); 7,74 (m, 6H); 8,16 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 72

- 25 N,N'-Bis-< L-phenylalanyl-L-cyclohexylglycyl >-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 873 (M + H)⁺

30 Beispiel 73

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-cyclohexylglycyl >-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

- 35 MS (FAB): 1073 (M + H)⁺, 973, 873

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,82-1,66 (m, ca 22H); 1,29 (s, 18H); 2,56-2,97 (m, 8H); ca. 3,30 (m, 2H); 4,08-4,22 (m, 4H); 4,50 (m, 2H); 4,63 (m, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,04-7,32 (m, 20H); 7,47 (d, 9Hz, 2H); 7,56 (d, 9Hz, 2H)

40 Beispiel 74

N,N'-Bis-<L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 761 (M + H)⁺

45

Beispiel 75

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

- 50 MS (FAB): 961 (M + H)⁺, 861, 761

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,75 (d, 6Hz, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,70-1,90 (m, 6H); 2,02 (s, 6H); ca. 2,37-2,5 (m, 4H); ca 3,32 (m, 2H); 3,94-4,10 (m, 6H); 4,63 (d, 7Hz, 2H); 7,04-7,20 (m, 12H); 7,49-7,59 (m, 4H)

55 Beispiel 76

N,N'-Bis-<(O-methyl-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 853 (M + H)⁺

Beispiel 77

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-(O-methyl-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 1053 (M + H)⁺, 953, 853

NMR (270 MHz DMSO-<D₆>): 0,73-0,83 (m, 12H); 1,29 (s, 12H); 1,84 (m, 2H); 2,60-3,02 (m, 8H); 3,36 (m, 2H); 3,70 (s, 6H); 3,99-4,18 (m, 6H); 4,64 (d, 6H, 2H); 6,82 (d, 9Hz, 4H); 6,98 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,22 (m, 14H); 7,59 (d, 9Hz, 2H); 7,65 (d, 9Hz, 2H)

10

Beispiel 78

N,N'-Bis-<L-tyrosyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

15

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 825 (M + H)⁺

Beispiel 79

N,N'-Bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-O-tert.-butyl-L-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

20

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1137 (M + H)⁺, 1037, 937

NMR (270 MHz DMSO-<D₆>): 0,72-0,85 (m, 12H); 1,25 (s, 18H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,62-2,82 (m, 4H); 2,84-3,01 (m, 4H); 3,36 (m, 2H); 3,98-4,12 (m, 4H); 4,19 (m, 2H); 4,64 (d, 7Hz, 2H); 6,85 (d, 8Hz, 4H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,21 (m, 18H); 7,60 (d, 8Hz, 2H); 7,66 (d, 9Hz, 2H)

25

Beispiel 80

N,N'-Bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

30

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB/Lil): 1229 (M + H)⁺

35

Beispiel 81

N,N'-Bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl)-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

40

MS (FAB): 1319 (M + H)⁺, 1219, 1185

NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 1,08-1,47 (m, 30H); 2,60-2,82 (m, 6H); 2,87-3,00 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 4,08-4,23 (m, 4H); 4,36 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 4,99 (s, 4H); 6,94 (d, 9Hz, 2H); 7,04-7,40 (m, 32H); 7,46 (d, 8Hz, 2H); 7,69 (d, 9Hz, 2H)

45

Beispiel 82

N,N'-Bis-<L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB/Lil): 763 (M + Li)⁺, 757 (M + H)⁺

50

NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,81 (d, 6Hz, 6H); 0,85 (d, 6Hz, 6H); 0,78-1,98 (m, 6H); 2,20-2,38 (m, 4H); 2,76 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); ca. 3,35 (m, ca 2H); 3,89 (m, 2H); 4,01-4,14 (m, 4H); 4,68 (d, 7Hz, 2H); 7,06-7,21 (m, 10H); 7,68 (d, 8Hz, 2H); 8,22 (m, 6H); 8,46 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 83

55

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese aus Beispiel 84 durch katalytische Hydrierung an Pd/Kohle in Eisessig/Wasser 9/1.

MS (FAB): 979 (M + Na)⁺, 958 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70-0,82 (m, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,62-1,93 (m, 6H); 2,17-2,29 (m, 4H); 2,74 (m, 2H); 2,95 (dm, 13Hz, 2H); ca. 3,35 (m, 2H); 3,90-4,09 (m, 6H); 4,12 (m, 2H); 7,00-7,20 (m, 12H); 7,48-7,62 (m, 4H)

5 **Beispiel 84**

N,N'-Bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-O-benzyl-L-glutamyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

10 MS (FAB): 1159 (M + Na)⁺, 1137 (M + H)⁺, 1037

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,75 (d, 6Hz, 12H); 1,37 (s, 18H); 1,70-1,98 (m, 6H); 2,33-2,45 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); ca. 3,3 (m, 2H); 3,94-4,08 (m, 6H); 4,60 (s, 7Hz, 2H); 5,08 (s, 4H); 7,03-7,17 (m, 12H); 7,30-7,48 (m, 10H); 7,50 (d, 8Hz, 2H); 7,58 (d, 9Hz, 2H)

15 **Beispiel 85**

N,N'-Bis-<glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 635 (M + Na)⁺, 613 (M + H)⁺

20

Beispiel 86

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

25 MS (FAB): 835 (M + Na)⁺, 813 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70 (d, 7Hz, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,84 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,87 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,52 (d, 6Hz, 4H); 4,13 (m, 2H); 4,42 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 7,08-7,21 (m, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,50 (d, 9Hz, 2H)

30 **Beispiel 87**

N,N'-Bis-<L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 747 (M + Na)⁺, 725 (M + H)⁺

35

Beispiel 88

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

40 MS (FAB): 947 (M + Na)⁺, 925 (M + H)⁺, 825, 725

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,72-0,80 (m, 12H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 0,89 (d, 7Hz, 6H); 1,28-1,54 (m, 22H); 1,60 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,76 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H); 2,93 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); ca. 3,33 (m, 2H); 3,92-4,09 (m, 6H); 4,60 (d, 7Hz, 2H); 7,04 (d, 8Hz, 2H); 7,05-7,20 (m, 10H); 7,48 (d, 9Hz, 4H)

45 **Beispiel 89**

N,N'-Bis-<L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 847 (M + Na)⁺, 825 (M + H)⁺

50

Beispiel 90

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

55 MS (FAB): 1074 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,65-0,78 (m, 12H); 1,39 (s, 18H); 1,74-2,07 (m, 6H); 2,63 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 3,07 (m, 4H); 3,26 (m, 2H); 3,98-4,17 (m, 4H); 4,44 (m, 2H); 4,67 (m, 2H); 7,07-7,23 (m, 12H); 7,49 (d, 9Hz, 2H); 7,53 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 91

N,N'-Bis- \langle (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-tert.-butylglycyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5 **Synthese analog Beispiel 13**

MS (FAB): 1081 (M + Na)⁺, 1059 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,83 (s, 18H); 1,12 (s, 18H); 2,39 (dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2,56-2,72 (m, 4H); 2,73-2,90 (m, 4H); ca. 3,25-3,40 (m, ca 4H); 3,53 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 4,20 (d, 9Hz, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); 6,98 (m, 2H); 7,07-7,36 (m, 18H); 7,47 (d, 9Hz, 2H); 7,98 (d, 9Hz, 2H)

10

Beispiel 92

N,N'-Bis- \langle (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-neopentylglycyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15 **Synthese analog Beispiel 13**

MS (FAB): 1109 (M + Na)⁺, 1087 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,86 (s, 18H); 1,08 (dd, 8Hz, 14Hz, 2H); 1,35 (s, 18H); 1,58 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,75-3,45 (m, ca. 8H); 3,80 (m, 2H); 4,12 (m, 2H); 5,80 (d, 8Hz, 2H); 6,27 (d, 8Hz, 2H); 7,10-7,36 (m, ca. 10H)

20

Beispiel 93

N,N'-Bis- \langle (2S-hydroxy-3-phenylpropionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

25 Zu 0,065 mmol N,N'-Bis- \langle -L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-hydrochlorid und 33 mg S-Phenylmilchsäure in 4 ml DMF wurden 27 mg HOBt, 64 mg TBTU und dann langsam 0,088 ml Diisopropylethylamin gegeben. Nach 15 min bei RT entfernte man das DMF im Vacuum, nahm den Rückstand in EE auf und extrahierte mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser. Die org. Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 43 mg

30 **MS (FAB): 795 (M + H)⁺**

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,63 (d, 7Hz, 6H); 0,67 (d, 7Hz, 6H); 1,82 (m, 2H); 2,64-2,79 (m, 4H); 2,91-3,04 (m, 4H); 3,38 (m, 2H); 3,97-4,17 (m, 6H); 4,72 (d, 6Hz, 2H); 5,77 (d, 6Hz, 2H); 7,08-7,29 (m, 20H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

35 **Beispiel 94**

N,N'-Bis- \langle (2S-hydroxy-4-phenylbutyryl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 93

MS (FAB): 845 (M + Na)⁺, 823 (M + H)⁺

40 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,73 (d, 5Hz, 6H); 0,76 (d, 5Hz, 6H); 1,76-2,00 (m, 6H); 2,55-2,78 (m, 6H); 2,98 (dm, 14Hz, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,00-4,18 (m, 4H); 4,75 (d, 6Hz, 2H); 5,88 (d, 6Hz, 2H); 7,05-7,32 (m, 20H); 7,45 (d, 9Hz, 2H); 7,88 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 95

45 N,N'-Bis- \langle (2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol (aus "Diastereomer 1")

35,8 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-dioldihydrochlorid wurden mit 90 mg 2-(1-Imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl-L-valin ("Diastereomer 1") in 2 ml DMF gelöst und mit 32 mg HOBt, 77 mg TBTU und anschließend mit 0,163 ml Diisopropylethylamin bei RT versetzt. Man rührte 3h, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verteilte den Rückstand zwischen EE und NaHCO₃-Lösung. Die org. Phase wurde mit halbkonz. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und anschließend an Kieselgel chromatographiert (EE/MeOH 85/15). Man erhielt 57 mg Produkt.

55 **MS (FAB): 923 (M + H)⁺**

Die Darstellung des 2-(1-Imidazolylmethyl)-3-phenylpropionyl-L-valin verlief folgendermaßen: 1,53 g Benzylacrylsäureester (J.Med.Chem. 31,1839, (1988)) und 550 mg Imidazol wurden in 30 ml EtOH gelöst und unter Argon bei RT mit 40 mg NaH versetzt. Nach 7d wurde die Reaktionslösung in 50 ml KH₂PO₄-

Lösung gegossen und 3x mit 50 ml Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die org. Phase wurde 2x mit NaHSO₄ extrahiert, die wässrige Phase mit K₂CO₃ alkalisch gestellt und erneut 2x mit 50 ml Methyl-tert.-butylether extrahiert. Man erhält nach Einengung 390 mg 2-Benzyl-3-(1-imidazolyl)propionsäureethylester. Dieser wurde mit NaOH verseift und nach der PPA-Methode mit Valinmethylester gekuppelt. Die Diastereomere

5 wurden mit EE/MeOH 10/1 getrennt.

0,34 = Diastereomer 1

0,18 = Diastereomer 2

Verseifung mit NaOH in Dioxan/Wasser führte zu den Kupplungskomponenten für Beispiele 95 und 96.

10 Beispiel 96

N,N'-Bis-<(2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol (aus "Diastereomer 2")

Darstellung siehe Beispiel 95

15 MS (FAB): 923 (M + H)

Beispiel 97

N,N'-Bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-2-benzylpropionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 1115 (M + H)

Beispiel 98

25 N,N'-Bis-<2-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

57 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol dihydrochlorid und 129 mg 2-Benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionsäure wurden in 1 ml DMF gelöst und mit 41 mg HOBt, 96 mg TBTU und 135 µl Diisopropylethylamin versetzt. Nach 20 min entfernte man das Lösungsmittel i. Vac., nahm den Rückstand in DCM auf und extrahierte ihn mit KHSO₄-, KHCO₃-Lösung und Wasser. Nach Trocknung und Einengung wurde der zähe Rückstand in wenig DCM/MeOH gelöst und mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute 64 mg.

30

MS (FAB): 1337 (M + Na)⁺, 1315 (M + H)⁺, 1237, 1215, 1137, 1115

35 2-Benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidylsulfonyl)-propionsäure wurde in Analogie zu Beispiel 13 synthetisiert nach: J. Med. Chem. 31 1839 (1988). Die Zwischenstufe des Benzylacrylsäureesters wurde mit Thioessigsäure umgesetzt zu 3-Acetylthio-2-benzylpropionsäurebenzylester. Anschließend Oxidation mit Chlor lieferte 2-Benzyl-3-Chlorsulfonyl-propionsäurebenzylester, der durch Kupplung mit 4-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin und anschließende Hydrierung in obige Kupplungskomponente umgesetzt wurde.

40

Beispiel 99

N,N'-Bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-carbonyl)-2R-benzylpropionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

45

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 1043 (M + H)

Beispiel 100

50 N,N'-Bis-<2R-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

55

57 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid und 129 mg 2R-Benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionsäure (Synthese durch Kupplung von 4-tert.-Butoxycarbonylamino-piperidin auf 2-R-Benzyl-3-carboxypropionsäurebenzylester <s. Literaturstelle in Beispiel 102>) wurden in 1 ml DMF gelöst und mit 41 mg HOBt, 96 mg TBTU und dann langsam 0,135 ml Diethylisopropylamin versetzt. Nach 20 min wurde das Lösungsmittel i. Vac. entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen und mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO₄

getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM gelöst, mit Diethylether gefällt und abfiltriert.

Ausbeute 64 mg

MS (FAB): 1265 (M + Na)⁺, 1243 (M + H)⁺

5

Beispiel 101

N,N'-Bis-[(2R-benzyl-3-carboxyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese aus Beispiel 102 durch Behandlung mit Trifluoressigsäure

10 MS (FAB): 901 (M + Na)⁺, 879 (M + H)⁺

Beispiel 102

N,N'-Bis-[(2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15

45 mg N,N'-Bis-[(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden mit 75 mg 2R-Benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-propionsäure in 2 ml DMF gelöst und mit 37 mg HOBt, 87 mg TBTU und 112 µl Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 15 min bei RT, entfernte das DMF i. Vac. nahm den Rückstand in EE auf und extrahierte mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser. Die org. Phase wurde über 20 MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 44mg

MS (FAB): 1013 (M + Na)⁺, 991 (M + H)⁺

25 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,69 (d, 6Hz, 6H); 0,74 (d, 6Hz, 6H); 1,31 (s, 18H); 1,83 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,32-2,47 (m, 4H); 2,60-2,87 (m, 6H); 2,98 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 4,09 (dd, 8Hz, 7Hz, 2H); 4,46 (m, 2H); 4,64 (m, 2H); 7,02-7,31 (m, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,80 (d, 8Hz, 2H)

Die Herstellung des carboxygeschützten Bernsteinsäurederivates in enantiomerenreiner Form wurde nach Evans durchgeführt (D.A.Evans et.al. J. Am. Chem. Soc. 104, 1737 (1982), J.J.Plattner et.al. J. Med. Chem. 31, 2277 (1988)).

30 Beispiel 103

N,N'-Bis-[(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (aus "Diastereomer 1")

Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 105

35 MS (FAB): 843 (M + Na)⁺, 821 (M + H)⁺

Beispiel 104

N,N'-Bis-[(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (aus "Diastereomer 2")

40 Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 106

MS (FAB): 843 (M + Na)⁺, 821 (M + H)⁺

Beispiel 105

45 N,N'-Bis-[(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (aus "Diastereomer 1")

37 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-dioldihydrochlorid wurden mit 98 mg N,N'-Bis-(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valin nach der TBTU-Methode gekuppelt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie (DCM/Methanol 98/2 auf 95/5) erhielt man 28 mg Produkt.

50 MS (FAB): 1043 (M + Na)⁺, 1021 (M + H)⁺, 921, 821

Der Baustein N,N'-Bis-(2-benzyl-3-tert.butoxycarbonylamino)-propionyl-L-valin wurde wie folgt dargestellt: 2,3 g Natrium wurden in 170 ml EtOH gelöst und mit 32 ml Cyanessigsäureethylester versetzt. Unter Rühren wurden 11,5 ml Benzylchlorid zugegeben. Die Lösung stand über Nacht bei RT. Man filtrierte das NaCl ab und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde in EE gelöst und mit H₂O extrahiert. 55 Die org. Phase wurde eingeeengt, der Rückstand i. Vac. destilliert (0,5 mm Hg/120-125 °C).

Ausbeute: 8,1 g

Der erhaltene Benzylcyanessigsäureethylester wurde in 200 ml EtOH gelöst und über Raney-Nickel hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Einengen erhielt man 8,2 g Öl, nach Chromatographie über

Kieselgel (EE nach EE/MeOH 5/1) 5,5 g an 3-Amino-2-benzylpropionsäureethylester.

Diese Verbindung wurde mit Boc_2O zu 2-Benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-propionsäureethylester umgesetzt, verseift und mit H-Val-OMe nach der PPA-Methode gekuppelt. Die erhaltene Diastereomere wurden per Chromatographie (Toluol/Diisopropylether 1/1) getrennt.

5 Rf = 0,140 = Diastereomer 1

Rf = 0,097 = Diastereomer 2

Verseifung mit NaOH in Dioxan/Wasser führte zu den Kupplungskomponenten für Beispiel 105 und 106.

Beispiel 106

10 N,N'-Bis-<(2R-benzyl-3-tert.butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (aus "Diastereomer 2")

Synthese analog Beispiel 105

MS (FAB): 1043 (M + Na)⁺, 1021 (M + H)⁺, 921, 821

15

Beispiel 107

N,N'-Bis-<O-(D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20 20 mg der Verbindung aus Beispiel 108 wurde für 30 min bei RT mit methanolischer Salzsäure gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden i. Vac. abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether digeriert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 13 mg

25 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,58 (d, 6Hz, 6H); 0,62 (d, 6Hz, 6H); 1,82 (m, 2H); 2,60 (dd, 4Hz, 14Hz, 2H); 2,71-2,82 (m, 4H); 2,98 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); ca. 3,25 (m, 2H); 3,30-3,49 (m, 6H); 3,58 (m, 2H); 3,67 (dd, 11Hz, 3Hz, 2H); ca. 3,70-4,30 (m, ca 16H); 4,43 (m, 2H); 4,49 (d, 2Hz, 2H); 7,05-7,29 (m, 20H); 7,35 (d, 9Hz, 2H); 7,67 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 107a

30 N,N'-Bis-<O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

57 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden mit 90 mg O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenylpropionsäure in 1 ml DMF gelöst und mit der TBTU-Methode gekuppelt. Ausbeute: 60 mg

35 MS (FAB): 1279 (M + H)⁺, 1261, 1221

40 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,63 (d, 6Hz, 6H); 0,69 (d, 6Hz, 6H); 1,19 (s, 6H); 1,21 (s, 6H); 1,30 (s, 12H); 1,79 (m, 2H); 2,60-2,82 (m, 8H); 3,29 (m, 2H); 3,73 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 3,85-3,98 (m, 4H); 4,01-4,18 (m, 4H); 4,23 (dd, 8Hz, 3Hz, 2H); 4,40 (d, 6Hz, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,62-4,72 (m, 4H); 7,03-7,32 (m, ca 22H); 7,40 (d, 9Hz, 2H); 7,59 (d, 9Hz, 2H)

O-(2,3-5,6-Diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionsäure wurde mit der Imidatmethode nach R.R. Schmidt aus 2,3-5,6-Diisopropyliden-D-mannofuranose und 2S-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure dargestellt (R.R. Schmidt und I. Michel Angew.Chem. 92,763 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 731 (1980)).

45 405 mg O-(2,3-5,6-Diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-trichloracetimidat wurden zusammen mit 194 mg Phenylmilchsäureethylester in 15 ml abs CH_2Cl_2 gelöst. Man kühlte auf 0 °C und setzte 100 µl einer 1M BF_3 -Etheratlösung in CH_2Cl_2 zu. Die Lösung rührte 1h bei 0 °C, wurde in 100 ml NaHCO_3 -Lösung gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie mit Kieselgel

50 (Laufmittel: Methyltert.-butylether/Heptan (1/1)) erhielt man 195 mg Produkt.

Beispiel 108

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

55 Synthese analog zu Beispiel 16 aus 27

MS (FAB): 823 (M + H)⁺

Beispiel 109

N,N'-Bis-<N-(β-D-1-desoxyfructos-1-yl)-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-diacetat

69 mg N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurden mit 79 mg D-Glucose in 6 ml MeOH und 2ml Pyridin suspendiert und 4,5 h gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vac. entfernt, der Rückstand durch Chromatographie über ®Sephadex LH20 mit 10 % wässriger Essigsäure getrennt.

Ausbeute: 71 mg

MS (FAB): 1139 (M + Na)⁺, 1117 (M + H)⁺

Beispiel 110

N,N'-Bis-<D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese Behandlung der Verbindung aus Beispiel 111 mit Ammoniak-gesättigtem Methanol.

MS (FAB): 1171 (M + Na)⁺

Beispiel 111

N,N'-Bis-<2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese: durch Kupplung von 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-gluconsäure (C.E. Braun und C.D. Cook, Organic Synthesis, Vol. 5, 1973, 887-889) auf N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid mit der TBTU-Methode.

MS (FAB): 1569 (M + H)⁺

Beispiel 112

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol

Synthese analog zu Beispiel 6 aus 1,4-Diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,83 (d, 6Hz, 12H); 1,31 (s, 18H); 1,93 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,91-3,07 (m, 4H); 3,28 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 4,18 (m, 4H); 4,57 (m, 2H); 7,02 (d, 8Hz, 2H); 7,13-7,32 (m, 10H); 7,66 (d, 8,4Hz, 2H); 8,04 (m, 2H)

MS (FAB): 835 (M + Na)⁺, 813 (M + H)⁺, 713, 613

Beispiel 112a

1,4-Diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

Synthese aus (+)-1,4-Di-O-tosyl-2,3-O-isopropyliden-D-threitol analog Beispiel 2, 2b und 2c

NMR (60 MHz, DMSO <D₆>): 2,9 (m, 4H); 3,73 (m, 2H); ca. 5,7-4,5 (br, ca. 2H); 8,1 (m, ca. 6H)

MS (DCI): 121 (M + H)⁺, 104

Beispiel 113

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 112

MS (FAB): 635 (M + Na)⁺, 613 (M + H)⁺

Beispiel 114

N,N'-Bis-<tri-benzoyloxycarbonyl-L-arginyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1637 (M + Na)⁺, 1615 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,71 (d, 7Hz, 12H); 1,57 (m, 8H); 1,80 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,70-4,12 (m, 10H); 4,58 (d, 7Hz, 2H); 4,92-5,18 (m, 8H); 5,19 (s, 4H); 7,00-7,42 (m, 40H); 7,49 (d, 8Hz, 4H); 7,64 (d, 8,4Hz, 2H); 9,13 (br.s, 4H)

Beispiel 115

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1005 (M + H)⁺, 905

5 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,67 (d, 7Hz, 6H); 0,80 (d, 7Hz, 6H); 0,80-1,84 (m, 26H); 1,42 (s, 18H); 2,13 (sept., 7Hz, 2H); 2,80 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3,35 (m, 4H); 4,03 (m, 4H); 4,30 (qd, 9Hz, 4Hz, 2H); 4,96 (d, 4Hz, 2H); 6,57 (d, 8Hz, 4H); 7,10-7,30 (m, 12H)

Beispiel 116

N,N'-Bis-<L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

10

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 805 (M + H)⁺, 553, 531

15 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,79 (d, 7Hz, 6H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 1,00-1,95 (m, 28H); 2,77 (dd, 14Hz, 7Hz, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,09 (m, 4H); 4,70 (d, 7Hz, 2H); 7,16 (m, 10H); 7,66 (d, 8Hz, 2H); 8,17 (s, 6H); 8,47 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 117

N,N'-Bis-<benzyloxycarbonyl-L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1139 (M + H)⁺, 720

25 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,75 (m, 12H); 1,96 (m, 2H); 2,76 (dd, 13Hz, 7Hz, 2H); 2,90-3,13 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 4,07 (m, 4H); 4,38 (m, 2H); 4,65 (d, 7Hz, 2H); 4,88 (d, 14Hz, 2H); 4,97 (d, 14Hz, 2H); 6,90-7,35 (m, 28H); 7,47 (d, 8Hz, 2H); 7,58 (d, 8Hz, 2H); 7,65 (d, 8Hz, 2H); 7,83 (d, 8Hz, 2H); 10,80 (s, 2H)

Beispiel 118

N,N'-Bis-<L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

30

Synthese analog Beispiel 11

MS (FAB): 871 (M + H)⁺

35 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,75 (m, 12H); 1,88 (m, 2H); 2,75 (m, 4H); 2,98 (dd, 14Hz, 2Hz, 2H); 3,13 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,10 (m, 4H); 4,73 (d, 6Hz, 2H); 6,09-7,24 (m, 18H); 7,35 (d, 8Hz, 2H); 7,63 (d, 8Hz, 2H); 7,80 (d, 8Hz, 2H); 8,22 (s, 6H); 10,90 (s, 2H)

35

Beispiel 119

N,N'-Bis-<benzyloxycarbonyl-L-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-yl-carbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

40

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1107 (M + Na)⁺, 1085 (M + H)⁺

45 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,55 (m, 12H); 1,70 (m, 2H); 2,60-3,81 (m, 10H); 3,90 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 4,38-4,80 (m, 8H); 4,91-5,20 (m, 4H); 7,00-7,53 (m, 28H); 7,58 (d, 8Hz, 2H); 7,72 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 120

45

N,N'-Bis-<L-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-yl-carbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-diacetat

Synthese analog Beispiel 11

MS (FAB): 839 (M + Na)⁺, 817 (M + H)⁺

50

55 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,70 (d, 7Hz, 12H); 1,86 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 2,64-2,89 (m, 4H); 2,92 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,02 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,47 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 3,90 (s, 4H); 4,03 (m, 2H); 4,10 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 4,74 (br.s, 2H); 7,02-7,26 (m, 18H); 7,77 (d, 9Hz, 2H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 121

55

N,N'-Bis-<(2-(benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

Die Synthese des Bausteins (2-(Benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

MS (FAB): 1089 (M + Na)⁺, 1067 (M + H)⁺, 710

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,45 (m, 6H); 0,72 (m, 6H); 1,80 (m, 2H); 2,53-2,95 (m, 12H); 3,22-3,36 (m, 4H); 3,55 (m, 2H); 3,73-4,26 (m, 6H); 4,48 (m, 2H); 7,00-7,40 (m, 30H); 7,85-8,07 (m, 4H)

Beispiel 122

N,N'-Bis-[(2-(p-chlorbenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

Die Synthese des Bausteins (2-(p-Chlorbenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

MS (FAB): 1125 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,49 (m, 6H); 0,57 (m, 6H); 1,80 (m, 2H); 2,10-2,33 (m, 2H); 2,38-2,60 (m, 4H); 2,62-2,83 (m, 5H); 2,95 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,65 (s, 4H); 4,03-4,17 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,54-4,67 (m, 2H); 7,00-7,50 (m, 28H); 7,64 (m, 2H); 7,88 (m, 2H)

Beispiel 123

N,N'-Bis-[(2-(p-chlorbenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

Die Synthese des Bausteins 2-(p-Chlorbenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

MS (FAB): 1191 (M + 2H + Na)⁺, 1189 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,52 (m, 6H); 0,74 (m, 6H); 1,83 (m, 2H); 2,42-2,95 (m, 10H); 3,28-3,54 (m, 6H); 3,90-4,70 (m, 10H); 6,98-7,47 (m, 30H); 8,03 (m, 2H)

Beispiel 124

N,N'-Bis-[(N-tosyl-(β-naphthyl-alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1223 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,66 (m, 12H); 1,80 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,50-2,90 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 3,98-4,67 (m, 8H); 6,70-8,00 (m, 38H)

Beispiel 125

N,N'-Bis-[(N-mesyl-β-naphthyl-alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1072 (M + Na)⁺, 838

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,74 (m, 12H); 1,82 (s, 6H); 1,87 (m, 2H); 2,55-3,08 (m, 8H); 3,25 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,47 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 7,00-8,00 (m, 30H)

Beispiel 126

N-[(2R-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl]-N'-(2S-(1,1-dimethylethylsulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol
Nebenprodukt aus der Synthese von Beispiel 52

Beispiel 126 Rf = 0,17 (EE)

Beispiel 52 Rf = 0,35 (EE)

MS (FAB): 1053 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,47 (d, 7Hz, 3H); 0,48 (d, 7Hz, 3H); 0,70 (d, 7Hz, 3H); 0,75 (d, 7Hz, 3H); 1,14 (s, 9H); 1,27 (s, 9H); 1,82 (m, 2H); 2,60-3,00 (m, ca. 10H); 3,08-3,35 (m, ca. 3H); 3,38-3,58 (m, 3H); 3,91 (dd, 8Hz, 6Hz, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,27 (d, 5Hz, 1H); 4,35-4,54 (m, 3H); 7,00-7,38 (m, 22H); 7,93 (d, 8Hz, 2H); 8,04 (d, 8Hz, 2H)

Die nachfolgenden Verbindungen der Beispiele 127-134 wurden analog der Synthesen gemäß den Beispielen 6 bzw. 16 erhalten.

Beispiel 127

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-valyl>-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

MS (FAB): 699 (M + H)⁺, 599, 499

Beispiel 128

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

MS (FAB/Lil): 717 (M + Li)⁺

Beispiel 129

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-cyclohexylglycin>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

MS (FAB): 801 (M + Na)⁺, 779 (M + H)⁺, 679

Beispiel 130

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-asparaginy>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

MS (FAB): 729 (M + H)⁺, 629

Beispiel 131

N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Beispiel 132

N,N'-Bis-<N⁶-benzoxycarbonyl-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Beispiel 133

N,N'-Bis-<glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

MS (FAB): 415 (M + H)⁺

Beispiel 134

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

MS (FAB): 615 (M + H).

Die nachfolgenden Verbindungen der Beispiele 135-140 wurden analog der Synthesen gemäß den

Beispielen 23 bzw. 24 erhalten.

Beispiel 135

Bis-<N-((N²-tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

MS (FAB): 966 (M + H)⁺

Beispiel 136

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-cyclohexyl-propyl>-amin-hydrochlorid

MS (FAB): 496 (M + H)⁺

Beispiel 137

Bis-<N-(L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

MS (FAB): 510 (M + H)⁺

Beispiel 138

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin

MS (FAB): 710 (M + H)⁺

Beispiel 139

Bis-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

MS (FAB): 284 (M + H)⁺

Beispiel 140

- 5 Bis-<N-(benzyloxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin

MS (FAB): 750 (M + H)⁺

Beispiel 141

- 10 Bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-methyl-butyl>-amin-hydrochlorid

Synthese analog Beispiel 25

MS (FAB): 388 (M + H)⁺

15 **Beispiel 142**

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13 aus 27a

- 20 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,83 (m, 12H); 1,14 (s, 18H); 1,66 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50-2,78 (m, 4H); 2,86 (m, 2H); 3,06-3,63 (m, 10H); 4,02 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 7,30-7,60 (m, 14H); 7,74 (d, 8Hz, 2H); 7,87 (m, 2H); 8,16 (m, 2H); 8,32 (d, 8Hz, 2H); 8,58 (m, 4H)

MS (FAB): 1161 (M + H)⁺

25 **Beispiel 143**

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13 aus 112a

- 30 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,82 (d, 6Hz, 12H); 1,17 (s, 18H); 1,92 (m, 2H); 2,92-3,08 (m, 4H); 3,16-3,53 (m, 10H); 3,53 (dd, 12,8Hz, 8,8Hz, 2H); 4,11 (dd, 8,0Hz, 7,2Hz, 2H); 4,55 (d, 4,8Hz, 2H); 7,38-7,67 (m, 10H); 7,80 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,12 (d, 8,4Hz, 2H); 8,20 (d, 8Hz, 2H)

MS (FAB): 973 (M + Na)⁺; 951 (M + H)⁺

35 **Beispiel 144**

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan

Synthese analog zu Beispiel 6

- 40 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,83 (d, 6Hz, 12H); 1,28 (s, 18H); 1,39 (m, 4H); 1,91 (m, 2H); 2,74 (dd, 12,8Hz, 9,6Hz, 2H); 2,89-3,16 (m, 6H); 4,08-4,23 (m, 4H); 7,02 (d, 8Hz, 2H); 7,14-7,30 (m, 10H); 7,63 (d, 8,4Hz, 2H); 7,95 (m, 2H)

MS (FAB): 781 (M + H)⁺, 681, 581

Beispiel 145

- 45 N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 144

MS (FAB): 581 (M + H)⁺

50 **Beispiel 146**

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butan

Synthese analog zu Beispiel 13

- 55 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,82 (d, 6Hz, 12H); 1,19 (s, 18H); 1,32 (m, 4H); 1,89 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,32 (m, 2H); 3,42 (m, 6H); 3,54 (dd, 12,8Hz, 8Hz, 2H); 4,04 (t, J = 8Hz, 2H); 7,38 (m, 4H); 7,53 (m, 6H); 7,79 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,08 (d, 8Hz, 2H); 8,21 (m, 2H)

MS (FAB): 941 (M + Na)⁺, 919 (M + H)⁺

Beispiel 147

N,N'-Bis-(tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus 3S,6S-Diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und Benzylolithium dargestellt)

MS (FAB(LiI)): 1027 (M + Li)⁺, 927, 827

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (m, 12H); 1,28 (s, 18H); 1,57-1,86 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); ca 2,4-2,6 (m, ca 4H); 2,75 (dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2,98 (dd, 14 Hz, 4Hz, 2H); ca 3,32 (m, ca 2H); 4,06-4,26 (m, 4H); 4,32 (dd, 6Hz, 8Hz, 2H); 4,62 (m, 2H); 7,0 (d, 8Hz, 2H); 7,10-7,32 (m, 20H); 7,62 (d, 10Hz, 2H); 7,75 (d, 8Hz, 2H);

Beispiel 148

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 147

MS (FAB): 821 (M + H)⁺, 843 (M + Na)⁺, 803

Beispiel 149

N,N'-Bis-(<2S-(1,1 dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol

Synthese analog zu Beispielen 13 und 147

MS (FAB(LiI)): 1165 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (d, 7Hz, 12H); 1,13 (s, 18H); 1,6-1,85 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 2,40-2,64 (m, 4H); 2,82 (dm, 14Hz, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,32-3,52 (m, 6H); 3,58 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,22 (t, 8Hz, 2H); 7,1-7,56 (m, 20H); 7,72 (dd, 4Hz, 2H); 7,88 (m, 2H); 8,14 (m, 2H); 8,32 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 150

N,N'-Bis-(tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus 6S,9S-Diamino-tetradecan-7R,8R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und n-Butyllithium dargestellt)

MS (FAB(LiI)): 959 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,76-0,91 (m, 18H); 1,12-1,54 (m, 16H); 1,28 (s, 18H); 1,98 (m, 2H); 2,74 (dd, 12Hz, 14Hz, 2H); 2,87 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,14-4,32 (m, 4H); 4,46 (s, 2H); 7,0 (d, 8Hz, 2H); 7,14-7,31 (d, 4Hz, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,70 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 151

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 150

MS (FAB): 753 (M + H)⁺, 775 (M + Na)⁺, 735

Beispiel 152

N,N'-Bis-(<2S-(1,1 dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13 und 150

MS (FAB(LiI)): 1097 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,76 (m, 6H); 0,88 (d, 7Hz, 12H); 1,12 (s, 18H); ca 1,10-1,54 (m, 16H); 2,02 (m, 2H); 2,82 (dd, 12Hz, 2Hz, 2H); 3,16 (dd, 12Hz, 16Hz, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,36-3,52 (m, 4H); 3,58 (dd, 8Hz, 13Hz, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,16 (t, 6Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 7,18 (d, 10Hz, 2H); 7,42-7,48 (m, 4H); 7,49-7,62 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,20 (d, 8Hz, 2H); 8,30 (d, 8,4Hz, 2H)

Beispiel 153

N,N'-Bis-(tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-

hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus 2S,5S-Diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 3,4-Methylenedioxyphenyllithium dargestellt)

MS (FAB): 1103 (M + Na)⁺, 1081 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,73 (d, 6Hz, 6H); 0,76 (d, 6Hz, 6H); 1,28 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,52-2,78 (m, 6H); 2,91 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,26 (m, 2H); 4,11-4,22 (m, 4H); 4,35 (m, 2H); 4,66 (m, 2H); 5,84 (s, 2H); 5,86 (s, 2H); 6,63 (d, 8Hz, 2H); 6,69 (d, 8Hz, 2H); 6,75 (s, 2H); 6,99 (d, 9Hz, 2H); 7,13-7,33 (m, 10H); 7,45 (d, 9Hz, 2H); 7,59 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 154

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 153

MS (FAB): 881 (M + H)⁺, 863

Beispiel 155

N,N'-Bis-(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog zu Beispielen 13 und 153

MS (FAB): 1241 (M + Na)⁺, 1219 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,73 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 7Hz, 6H); 1,10 (s, 18H); 1,89 (m, 2H); 2,55-2,72 (m, 4H); 2,79 (dm 14Hz, 2H); 3,08 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); ca 3,22-3,43 (m, ca 6H); 3,58 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 4,07 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,49 (m, 2H); 5,75 (s, 2H); 5,78 (s, 2H); 6,68 (s, 2H); 6,80 (s, 2H); 7,25 (d, 9Hz, 2H); 7,39-7,45 (m, 4H); 7,54 (m, 6H); 7,80 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

Beispiel 156

N,N'-Bis-(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-isoleucyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1181 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,63 (d, 7Hz, 6H); 0,73 (t, 7Hz, 6H); 0,99 (m, 2H); 1,11 (s, 18H); 1,32 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 2,63-2,88 (m, 6H); 3,07 (dd, 15Hz, 11Hz, 2H); ca 3,28-3,43 (m, ca 6H); 3,58 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,09 (t, 8Hz, 2H); 4,48-4,62 (m, 4H); 7,03 (m, 2H); 7,12-7,31 (m, 10H); 7,43 (m, 4H); 7,54 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

Beispiel 157

N,N'-Bis-(N²-(hexadecyl-sulfonyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispielen 11 und 58

MS (FAB): 1330 (M + H)⁺

Beispiel 158

N,N'-Bis-(N²-(tetradecanoyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispielen 11 und 58

MS (FAB): 1174 (M + H)⁺

Beispiel 159

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-asparaginy)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1045 (M + Na)⁺

NMR (270MHz, DMSO-d₆): 1,27 (s, 18H); 2,20-2,78 (m, 10H); 2,90 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 4,14 (m,

2H); 4,28 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,64 (s, 2H); 6,88 (s, 4H); 7,02-7,37 (m, 24H); 8,04 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 160

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-asparaginyI)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 16 aus 159
MS(FAB): 823 (M + H)⁺

Beispiel 161

N,N'-Bis-(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-asparaginyI)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1183 (M + Na)⁺

NMR (270MHz, DMSO-d₆): 1,17 (s, 18H); 2,22 (m, 2H); 2,37-2,76 (m, 10H); 2,90 (m, 2H); 3,25 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); 6,93-7,60 (m, 24H); 7,77 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 8,22 (d, 8Hz, 2H); 8,33 (d, 8Hz, 2H);

Beispiel 162

N,N'-Bis-(2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(4-pyridyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 13.

2-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(4-pyridyl)-propionsäure wurde als Racemat in die Kupplung eingesetzt; die diastereomeren Produkte wurden chromatographisch getrennt.

Rf-Werte: Laufmittel Essigester/Methanol/Eisessig 60/40/1

a) Rf = 0,50

b) Rf = 0,44

c) Rf = 0,33

MS (FAB):

a) Isomer 1: 1055(M + Na)⁺ 1033 (M + H)⁺

b) Isomer 2: 1055(M + Na)⁺ 1033 (M + H)⁺

c) Isomer 3: 1055(M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆):

a) Isomer 1: 0,68 (d, 7Hz, 6H); 0,74 (d, 7Hz, 6H); 1,19 (s, 18H); 1,83 (m, 2H); 2,53-2,94 (m, 10H); ca. 3,2-3,45 (m, ca. 10H); 3,53 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,06 (dd, 9Hz, 7Hz, 2H); 4,52(m, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,10-7,25 (m, 8H); 7,28 (d, 6Hz, 4H); 7,53 (d, 9Hz, 2H); 8,19 (d, 9Hz, 2H); 8,46 (d, 6Hz, 4H)

b) Isomer 2: 0,38, 0,44, 0,65, 0,73 (4d, je 7Hz, je 3H); 1,18 1,28 (2s, je 9H); 1,70-1,88 (m, 2H); 2,54-3,05 (m, ca.11H); 3,15-3,60 (m, ca. 10H); 3,87 (dd, 8Hz, 6Hz, 1H); 4,03 (dd, 9Hz, 7Hz, 1H); 4,36-4,52 (m, 2H); ca. 4,4-5,0 (1H); 7,00-7,30 (m, 14H); 7,41, 7,58, 8,18 8,27 (4d, je 9Hz, je 1H); 8,43, 8,46 (2d, je 6Hz, je 1H)

c) Isomer 3: 0,34 (d, 7Hz, 6H); 0,40 (d, 7Hz, 6H); 1,31 (s, 18H); 1,73 (m, 2H); 2,60-3,07 (m, 12H); 3,26 (s, 2H); 3,38-3,58 (m, 4H); 3,81 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 4,42 (m, 2H); ca.4,3-5,3 (2H); 7,03-7,30 (m, 14H); 7,43 (d, 9Hz, 2H); 8,28 (d, 9Hz, 2H); 8,43 (d, 6Hz, 4H)

Beispiel 163

N,N'-Bis-(2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-pyridyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 162.

2-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-pyridyl)-propionsäure entsteht aus der Vorstufe 2-(1,1-Dimethylethyl-thio-methyl)-3-(4-pyridyl)-propionsäure durch Oxidation mit drei anstatt mit zwei Äquivalenten an Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®), wie im Beispiel 162.
MS(FAB): 1065 (M + H)⁺

Beispiel 164

N,N'-Bis-(\langle bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-acetyl \rangle -L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

- 5 Synthese analog Beispiel 13. Die Synthese der Bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-essigsäure erfolgte aus Bis-(hydroxymethyl)-malonsäurediethylester durch Reaktion mit Bromwasserstoff und nachfolgender Substitution der erhaltenen β,β' -Dibromisobuttersäure mit Kalium-tert.-butylsulfid.

MS (FAB): 990 (M + H)⁺

- 10 NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,59 (d, 7Hz, 6H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 1,29 (s, 18H); 1,33 (s, 18H); 2,16 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,70-3,02 (m, 14H); 3,48 (br.s, 2H); 4,13 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 5,33 (d, 8Hz, 2H); 6,47 (d, 8Hz, 2H); 7,20-7,28 (m, 10H)

Beispiel 165

N,N'-Bis-(\langle bis-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-acetyl \rangle -L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog Beispielen 164 und 13

MS (FAB): 1118 (M + H)⁺

Beispiel 166

- 20 N,N'-Bis-(\langle 1-naphthyl \rangle -acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 834 (M + H)⁺

Beispiel 167

N,N'-Bis-(\langle 1-naphthyloxy \rangle -acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 866 (M + H)⁺

30

Beispiel 168

N,N'-Bis-(\langle 2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl \rangle -L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(4-tert.-butylphenyl)-hexan-3R,4R-diol

35

Synthese analog Beispiel 6 aus 2S,5S-Diamino-1,6-bis-(4-tert.-butylphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 4-Tert.-butylphenyllithium dargestellt)

MS (FAB): 1265 (M + H)⁺

- 40 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,67 (d, 7Hz, 6H); 0,76 (d, 7Hz, 6H); 1,09 (s, 18H); 1,11 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,60-2,85 (m, 6H); 3,08 (dd, 14Hz, 12Hz, 2H); 3,25-3,50 (m, 8H); 3,60 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,52 (m, 2H); 7,10-7,22 (m, 8H); 7,27 (d, 9Hz, 2H); 7,34-7,62 (m, 8H); 7,80 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,22 (d, 8Hz, 4H)

Beispiel 169

- 45 N,N'-Bis-(\langle 2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl \rangle -L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus 2S,5S-Diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 2,4-Dimethoxyphenyllithium dargestellt)

50

MS (FAB): 1250 (M + H)⁺

Beispiel 170

N,N'-Bis-(2- \langle 4-pyridyl \rangle ethylsulfonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

55

Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 836 (M + H)⁺

Beispiel 171

N,N'-Bis-(12-amino-dodecanoyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

5 MS (FAB): 892 (M + H)⁺

Beispiel 172

N,N'-Bis-(<2-chinolylcarbonyl>-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

10 Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 831 (M + Na)⁺, 809 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,80 (d, 7Hz, 6H); 0,84 (d, 7Hz, 6H); 2,65 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,83 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,34 (m, 2H); 4,43 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,80 (m, 2H); 6,86 (m, 2H); 7,07 (t, 8Hz, 4H); 7,22 (d, 8Hz, 4H); 7,74 (m, 2H); 7,89 (m, 4H); 7,89 (m, 4H); 8,12 (d, 8Hz, 2H); 8,19 (m, 4H); 8,57 (d, 9Hz, 2H); 8,61 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 173

N,N'-Bis-(<2-chinolylcarbonyl>-L-asparaginy)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20 Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 861 (M + Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 2,33-2,78 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,70 (m, 4H); 4,70 (m, 4H); 6,80-8,22 (m, 26H); 8,59 (d, 8Hz, 2H); 8,92 (d, 8Hz, 2H)

25 **Beispiel 174**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,4-diamino-1,5-diphenyl-pentan-3-ol

2,3 g Tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanal wurden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe (bei 0 °C) von 0,05 ml Tetramethylguanidin und einer Lösung von 2,42 g 2-Nitro-1-phenylethan in 2 ml Ethanol ließ man auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Die Lösung wurde eingeeengt, das zurückbleibende helle Öl (4,8 g) direkt weiter verwendet.

4,7 g des oben erhaltenen Öls wurden in 70 ml Ethanol gelöst. Nach Zusatz von 0,1 ml Eisessig und 1 g Raney-Nickel wurde die Lösung 16 h bei 50 °C und 25 atm Wasserstoff im Glaseinsatz im Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Eluat zu einem Öl eingedampft. Den Rückstand löste man in Wasser/1n HCl und extrahierte 4x mit Essigester. Der Essigester-Extrakt wurde eingeeengt und direkt weiter verwendet (2,6 g).

2,57 g der oben erhaltenen Aminoverbindung wurden in 25 ml Dioxan bei RT gelöst. Nach Zusatz von 0,86 ml Triethylamin und 1,7 g Di-tert.-butyldicarbonat rührte man weitere 30 min.. Die Lösung wurde aufkonzentriert, der Rückstand mit Eiswasser, Essigester und KHSO₄-Lösung bis pH2 versetzt. Die Essigester-Phase wurde mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 3,3 g eines Öls. Dieses wurde durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/Methanol/Eisessig 100/3/0,3) weiter gereinigt. Man erhielt 2,2 g Produkt als Gemisch der Diastereomeren.

MS (FAB): 471 (M + H)⁺, 371, 315

45 **Beispiel 175**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan

MS (FAB): 495 (M + Na)⁺; 473 (M + H)⁺

50 NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,97 (d, 6Hz, 12H); 1,45 (s, 18H); 1,70 (t, 6Hz, 2H); 2,03 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,88 (dd, 2H); 5,09 (d, 2H); 7,21 (s, 2H)

Beispiel 176

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan-2-ol

55 MS (FAB/LiCl): 495 (M + Li)⁺;

NMR (270)MHz, CDCl₃): 0,97 (dd, 12H); 1,45 (s, 18H); 2,04 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,90 (dd, 2H); 3,95 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,49 (s, 1H)

Beispiel 177

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminoacetone

MS (FAB/LiCl): 493 (M + Li)⁺

5 NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,98 (dd, 12H); 1,45 (s, 18H); 2,09 (m, 2H); 3,94 (dd, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,18 (s, 2H); 5,20 (d, 2H); 7,50 (s, 2H)

Beispiel 178

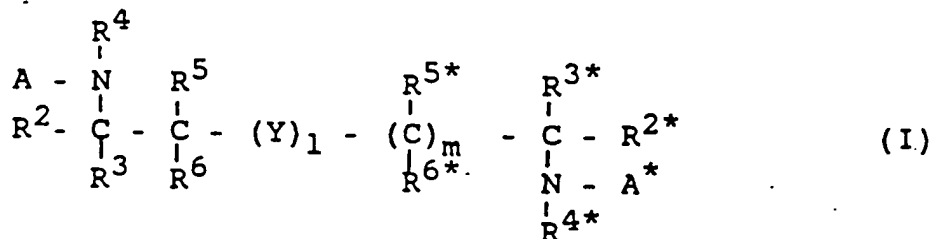
N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutan-2-on

10 MS (FAB): 523 (M + Na)⁺; 501 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,95 (m, 12H); 1,43 (d, 18H); 2,09 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 5,23 (d, 2H); (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,17 (s, 1H)

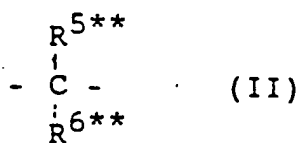
15 Ansprüche

1. Verbindung der Formel I



30 worin

Y für Sauerstoff, Schwefel, einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III



steht;

40 l und m unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

A einen Rest der Formel IV und A* einen Rest der Formel IV* bedeuten

D - (E)_n - (F)_o - (G)_p - (IV)

D* - (E*)_{n*} - (F*)_{o*} - (G*)_{p*} - (IV*)

wobei

45 E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche Aminosäure, Azaaminosäure oder Iminosäure stehen;

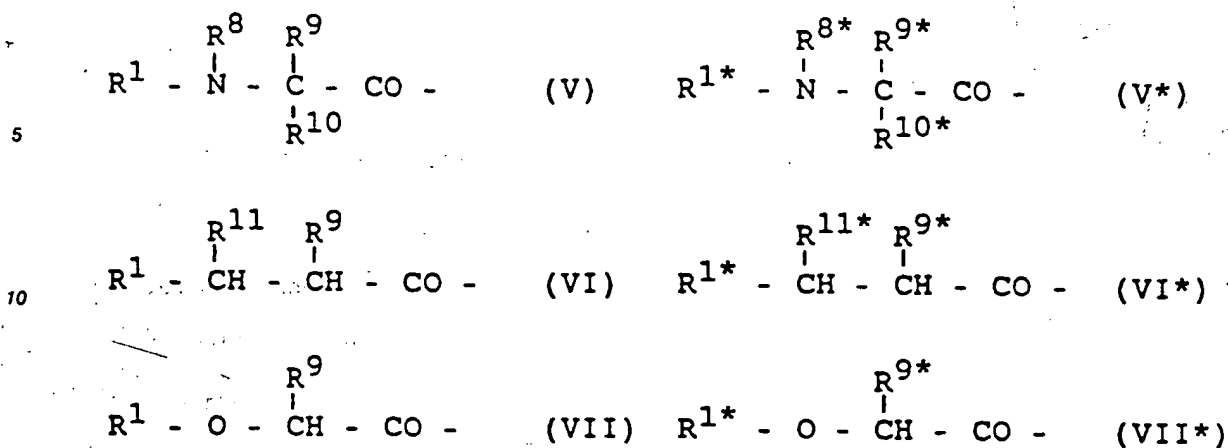
n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

D für R¹ oder einen Rest der Formeln V, VI oder VII und

D* für R^{1*} oder einen Rest der Formeln V*, VI* oder VII* steht

50

55



und worin R^1 und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für
a₁)

- Wasserstoff,
- 20 - Carboxyl,
- (C_1 - C_{18})-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Mercapto,
- Hydroxy,
- 25 - (C_1 - C_7)-Alkoxy,
- Carbamoyl,
- (C_1 - C_8)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C_1 - C_7)-Alkoxycarbonyl,
- 30 - F, Cl, Br, I,
- Amino,
- Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C_1 - C_8)-Alkylreste substituiert sein kann,
- Guanidino, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier (C_1 - C_8)-Alkylreste substituiert sein kann,
- 35 - (C_1 - C_7)-Alkylamino,
- Di-(C_1 - C_7)-Alkylamino,
- (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino,
- (C_7 - C_{15})-Aralkoxycarbonyl,
- (C_7 - C_{15})-Aralkoxycarbonylamino,
- 40 - Phenyl-(C_1 - C_4)-alkoxy,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C_1 - C_6)-Alkylsulfonyl,
- (C_1 - C_6)-Alkylsulfinyl,
- (C_1 - C_6)-Alkylthio,
- 45 - Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Sulfamoyl,
- Sulfo,
- Carboxamido,
- 50 - Formyl,
- Hydrazono,
- Imino,
- einen Rest $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ bzw. $\text{CONR}^{12*}\text{R}^{13*}$,
- durch bis zu sechs Hydroxy oder
- 55 - durch bis zu fünf (C_1 - C_8)-Alkanoyloxy substituiert ist;
- mono-, bi- oder tricyclisches (C_3 - C_{18})-Cycloalkyl,
- (C_3 - C_{18})-Cycloalkyl-(C_1 - C_6)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- F, Cl, Br, I,
 - Carboxy,
 - Carbamoyl,
 - Carboxymethoxy,
 - 5 - Hydroxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkyloxycarbonyl,
 - Amino,
 - 10 - (C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Amidino,
 - Hydroxamino,
 - Hydroximino,
 - 15 - Hydrazono,
 - Imino,
 - Guanidino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxysulfonyl,
 - (C₁-C₆)-Alkoxysulfinyl,
 - 20 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
 - (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino und
 - Trifluormethyl
 - 25 substituiert ist;
 - (C₆-C₁₄)-Aryl,
 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - (C₆-C₁₄)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei
 - 30 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br, I,
 - Hydroxy,
 - Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Trifluormethyl,
 - 35 - Formyl,
 - Carboxamido,
 - Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
 - Nitro,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - 40 - (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino,
 - 45 - Carboxy,
 - Carboxymethoxy,
 - Amino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - 50 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy,
 - Carbamoyl,
 - Sulfamoyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
 - 55 - Sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
 - Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl und
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino
- substituiert ist;

- Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 5 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen
- 10 bicyclischen Ringsystems steht, das benzanelliert, aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 6 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit Oxo, mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeuten oder,
- 15 a₂)
- einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII*
- R^{1a} - W (VIII)
- R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-,
- 20 -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- oder -CO-V- wobei V ein Peptid mit 1 bis 10 Aminosäuren bedeutet, stehen;
- oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid
- 25 oder Sulfon oxidiert sein kann;
- a₃)
- einen Glycosylrest, bevorzugt einen Glucofuranosyl- oder Glucopyranosyl-Rest, der sich von natürlich vorkommenden Aldotetrosen, Aldopentosen, Aldohexosen, Ketopentosen, Kетоhexosen, Desoxyaldosen, Aminoaldosen und Oligosacchariden sowie deren Stereoisomeren ableitet;
- 30 R² und R^{2*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) oder a₂) oder zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden, oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12
- 35 Ringgliedern bilden;
- R³ und R^{3*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten;
- 40 R⁴ und R^{4*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
- R⁵, R^{5*} und R^{5**}
- 45 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - Amino oder
 - Carboxy bedeuten, oder
- 50 mit R⁵, R^{5*} bzw. R^{5**} zusammen mit den sie tragenden Kohlenstoffatomen jeweils unabhängig voneinander eine Ketogruppe bilden;
- R⁶, R^{6*} und R^{6**}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- 55 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten oder
- im Falle I=0, R⁵ und R^{6*} gegebenenfalls eine gemeinsame Bindung ausbilden können;
- R⁷
- Wasserstoff,

- Hydroxy oder
- (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;
R⁸ und R^{8*}
unabhängig voneinander
- 5 - Wasserstoff oder
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten, oder
zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden;
R⁹ und R^{9*}
- 10 unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁), für Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
oder
zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes
- 15 oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann,
welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann; oder 1 Stickstoffatom enthalten kann, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch Amino substituiert sein kann;
R¹⁰ und R^{10*}
- 20 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten;
R¹¹ und R^{11*}
unabhängig voneinander
- 25 - Wasserstoff,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}
- 30 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
- Amino,
- (C₁-C₄)-Alkylamino,
- 35 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- Mercapto,
- Carboxy,
- Hydroxy oder
- (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
- 40 - (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, die im Arylteil wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben, substituiert sein können,
- Het oder
- 45 - Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben definiert ist, bedeuten
oder wobei R¹² und R¹³ bzw. R^{12*} und R^{13*} zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatomen monocyclische oder bicyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder aromatische Ringsysteme bilden, die als weitere Ringglieder neben Kohlenstoff noch 1 oder 2 Stickstoffatome, 1 Schwefelatom oder 1 Sauerstoffatom enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,
- 50 wobei
in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-(cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- und -P(O)(OR¹⁵)NH-, oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);
- 55 worin R¹⁴ und R¹⁵
unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl;

- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste und Symbole mit und ohne Stern jeweils identisch sind.
3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung
- 5 C₂-symmetrisch ist.
4. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;
I, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p und p* wie in Anspruch 1 definiert sind;
E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche α -Aminosäure oder α -
- 10 Iminosäure stehen;
R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für
- a₁) - Wasserstoff;
- Carboxyl,
- 15 - (C₁-C₁₆)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- Carbamoyl,
- 20 - (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- F,
- Amino,
- 25 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
- Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,
- (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino,
- Benzyloxy-carbonyl
- Benzyloxy-carbonylamino,
- 30 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},
- durch bis zu sechs Hydroxy oder
- durch bis zu vier (C₁-C₈)-Alkanoyloxy substituiert ist;
- 35 - mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F,
- Carboxy,
- 40 - Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-oxy-carbonyl,
- Amino,
- 45 - (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino,
- Benzyloxy-carbonylamino
- (C₁-C₄)-Alkylamino und
- Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert ist;
- 50 - (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br,
- 55 - Hydroxy,
- Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- Carboxamido,
- Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,

- (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino,
 - 5 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Carboxy,
 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino
 - 10 substituiert ist;
 - Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 15 - Het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ringsystems steht, das aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 4 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₀)-Aryl
- 20 unter a₁) definiert und/oder mit Oxo mono-, oder di-substituiert ist,
 oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeuten oder,
 a₂) - einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII*
- R^{1a} - W (VIII)
 R^{1a*} - W* (VIII*)
- 25 worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-,
 -S-, -NHCO- oder -CH(OH)-, stehen;
 oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden
 Atomen monocyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-8 Ringgliedern bilden, die
 außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder
- 30 Sulfon oxidiert sein kann;
 a₃) - einen Glycosylrest, der wie in Anspruch 1 definiert ist;
 R² und R^{2*}
 unabhängig voneinander
 b₁) - Wasserstoff,
- 35 - Carboxy,
- (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu
 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- 40 - (C₁-C₇)-Alkylthio,
- (C₁-C₇)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₇)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₇)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- 45 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- Cl, Br,
- Amino,
- Amidino,
- Guanidino,
- 50 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino oder
- 55 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl,

- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Aryl-Teil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- Hydroxy,
- 5 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- Amino und
- Trifluormethyl substituiert ist; oder
- 10 - Het-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Het für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder steht, der gegebenenfalls wie in Anspruch 1 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist, bedeuten; oder b₂) zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch
- 15 mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden, oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atome cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3-8 Ringgliedern bilden; R³ und R^{3*} unabhängig voneinander
- 20 - Wasserstoff,
- Methyl oder
- Ethyl bedeuten; R⁴ und R^{4*} unabhängig voneinander
- 25 - Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten; R⁵, R^{5*} und R^{5**} unabhängig voneinander wie in Anspruch 1 definiert sind; R⁶, R^{6*} und R^{6**} unabhängig voneinander
- 30 - Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten; R⁷
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 35 - (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet; R⁸ und R^{8*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten oder zusammen mit R³ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder
- 40 Piperidin, die jeweils zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden; R⁹ und R^{9*} unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw. R^{2*} unter b₁), oder (C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeutet oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise
- 45 ungesättigten Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden; oder zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- 50 R¹⁰ und R^{10*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten; R¹¹ und R^{11*}
- 55 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder

- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;
R¹², R^{12'}, R¹³ und R^{13'}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- 5 - (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Carboxy,
- 10 - Hydroxy oder
 - (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl, das wie bei R¹ bzw. R^{1'} beschreiben substituiert sein kann,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonyl,
- 15 - Het oder
 - Het-(C₁-C₄)-alkyl bedeuten, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1'} beschreiben definiert ist,
 wobei
 in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette
 ersetzt sein können durch eine Gruppe bestehend aus -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-,
 20 -CH(OH)CH₂-, -COO- oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);
 R¹⁴ für
 - Wasserstoff oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl steht;
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 25 5. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;
 I, m, A, A', D, D', n, n', o, o' wie in Anspruch 1 definiert sind,
 p und p' für 1 stehen;
 R¹ und R^{1'}
- 30 unabhängig voneinander stehen für
 - Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - (C₁-C₁₀)-Alkyl,
 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
- 35 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 - Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, das wie in Anspruch 4 im Phenylteil substituiert sein kann,
 - gegebenenfalls geschütztes Mono- oder Di-Amino-(C₁-C₁₂)-alkyl oder Amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl
 oder Amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Mono-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl oder -alkanoyl,
- 40 - (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 - (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- 45 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
 - Mono-, Di-, Tri oder Tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
 - gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 50 - (C₁-C₉)-Cycloalkyl-carbonyl,
 - Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkyl-carbonyl,
 - Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkyl-sulfonyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 55 - gegebenenfalls durch Amino, Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl, Benzolsulfonyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-carbonyl bzw. -sulfonyl,
 - (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,

- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- durch gegebenenfalls geschütztes Amino und Hydroxy substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- 5 - Ketohexosyl,
- Ketopentosyl,
- Desoxyhexoketosyl,
- Desoxypentoketosyl,
- Aldohexosyl,
- 10 - Aldopentosyl,
- Desoxyhexoaldosyl,
- Desoxypentoaldosyl,
- 2-Amino-2-desoxyhexosyl,
- 2-Acetamido-2-desoxyhexosyl,
- 15 - Lactosyl oder
- Maltosyl wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose-oder Furanose-Form vorliegen können,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl
- Het-carbonyl oder -sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- 20 - Het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- wobei Het jeweils für
- Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzdioxolanyl, Pyrrolyl, Imidazoly, Isoxazoly, Thiazoly, Pyrazoly, Triazoly,
- Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrothienyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl,
- 25 wobei diese auch durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino und Oxido substituiert sein können;
- R² und R^{2'}
- unabhängig voneinander
- 30 - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- 35 - (C₁-C₄)-Alkylthio,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- 40 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- Amino,
- Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- 45 - Carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino substituiert ist oder
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
- 50 - (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- 55 - F, Cl, Br,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,

- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und
- Amino substituiert ist, oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw R^{1*} definiert ist, bedeuten;
R³ und R^{3*}
- 5 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
R⁴ und R^{4*}
- unabhängig voneinander
- 10 - Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
R⁵, R^{5*} und R^{5**}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- 15 - Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy bedeuten;
R⁶, R^{6*} und R^{6**}
- unabhängig voneinander
- 20 - Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
R⁷
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 25 - Methyl bedeutet;
R⁸ und R^{8*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten oder zusammen mit R⁹ bzw R^{9*} und den diese tragenden Atomen
- 30 ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder ein 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
R⁹ und R^{9*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw R^{2*} in Anspruch 4, oder
(C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeuten oder
- zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische Ringsysteme mit 5 bis 7
- 35 Ringgliedern bilden;
oder zusammen mit R¹¹ bzw R^{11*} ein Thiochromansystem bilden, dessen Schwefelatom gegebenenfalls
zum Sulfon oxidiert sein kann;
R¹⁰ und R^{10*}
- unabhängig voneinander
- 40 - Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
R¹¹ und R^{11*} wie in Anspruch 4 definiert sind;
wobei
- in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette
- 45 ersetzt sein können wie in Anspruch 4 definiert;
R¹⁴ für
- Wasserstoff oder
- Methyl steht;
- sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
- 50 6. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ und R^{1*}
- unabhängig voneinander stehen für
- a₁) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- 55 - (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₈)-Mono-, -Di- oder -Tri-Hydroxyalkylsulfonyl,
- Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl,

- Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 1,2-Diacetoxyethyl,
- 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- 5 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
- N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- 10 - Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl,
- Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylsulfonyl,
- Phenyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 15 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl oder Benzolsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzylsulfonyl, Benzylsulfinyl oder Benzylthio,
- Amino,
- 20 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
- (C₁-C₁₂)-Alkanoyl, das durch Hydroxy, Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl- oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl,
- 25 - (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
- 30 - Hexosyl oder Pentosyl,
- 6-Desoxyhexosyl,
- Aminosuckerreste,
- Lactosyl
- Maltosyl
- 35 wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- Het,
- Het-carbonyl oder Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 40 - Het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl oder
- Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
- Imidazolyl,
- 45 - Pyridyl,
- Pyrimidyl,
- Pyrrolidyl,
- Piperidyl,
- Morpholino,
- 50 - Chinolyl oder
- Isochinolyl,
- wobei dieser auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;
- 55 R² und R^{2'} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl,

- Cyclohexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- 5 - Phenyl,
- Benzyl,
- 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 10 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 15 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-5-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- 20 - Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 4-Pyridyl, 4-(N-Oxidopyridyl),
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 25 - 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 30 - 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 35 - 2-(Methylsulfinyl)ethyl,
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl,
- $R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{10}$ und R^{10*}
Wasserstoff bedeuten;
 R^5 und R^{5*} unabhängig voneinander stehen für
- 40 - Wasserstoff
- Hydroxy oder
- Amino;
- R^7 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 45 - Methyl bedeutet;
- R^8 und R^{8*}
unabhängig voneinander bedeuten
- Wasserstoff oder
- zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2-
- 50 Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
- R^9 und R^{9*}
unabhängig voneinander
- wie R^2 bzw. R^{2*} definiert sind oder
- Hydroxy,
- 55 - Acetoxy,
- tert.-Butoxymethyl,
- 3-Guanidinopropyl,
- Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl,

- Carboxymethyl, Carboxyethyl,
- Mercaptomethyl,
- (1-Mercapto-1-methyl)ethyl,
- Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl,
- 5 4-Aminobutyl,
- N,N'-Dimethylamino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-Benzyloxycarbonylethyl, Benzyloxycarbonylmethyl
- tert.- Butylsulfonylmethyl oder
- 10 - 4-Benzylcarbonylaminobutyl bedeuten;
R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;
- 15 wobei
- in den vorstehenden Verbindungen dieser Erfindung eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR₁₄- oder -CH(OH)CH₂-;
- R¹⁴ für
- Wasserstoff oder
- 20 - Methyl steht;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 7. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R^{1'} unabhängig voneinander stehen für
- 25 a₁) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Mono- oder -Dihydroxyalkylsulfonyl,
- Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl,
- 30 - (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₀-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
- 35 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl,
- 1,2-Diacetoxyethyl,
- 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- Phenyl
- 40 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder Methoxy substituiertes Benzolsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzylsulfonyl, -sulfinyl oder -thio,
- Het oder Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₄)-alkanoyl,
- 45 - Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
- Imidazolyl,
- Pyridyl,
- 50 - Pyrimidyl,
- Pyrrolidyl,
- Chinolyl,
- Isochinolyl,
- Piperidyl oder
- 55 - Morpholino,
- wobei dieser Rest auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Methyl, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein kann,
- Amino-(C₃-C₆)-Cycloalkylcarbonyl,

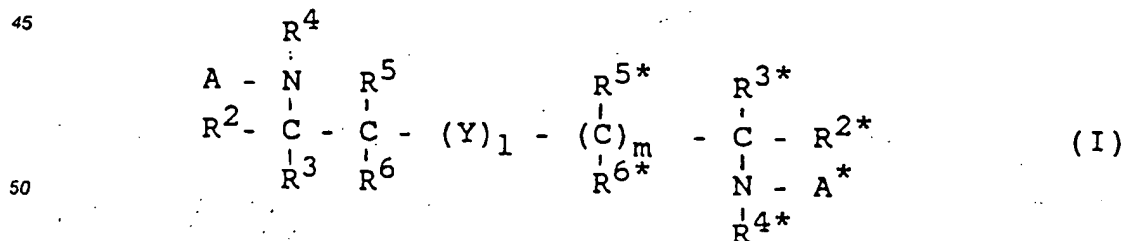
- (C₁-C₃)-Alkanoyl, das durch Hydroxy und Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
 - gegebenenfalls geschütztes aminosubstituierte Phenyl-oder Cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Amino,
 - 5 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
 - Benzyloxycarbonylamino,
 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
 - Hexosyl oder Pentosyl,
- wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- 10 R² und R^{2*} unabhängig voneinander stehen für
 - Wasserstoff,
 - Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - 15 - Benzyl,
 - 2-Phenylethyl,
 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
 - 20 - 4-tert.-Butylbenzyl,
 - 4-Methoxybenzyl,
 - 3,4-Dihydroxybenzyl,
 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
 - 25 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
 - 3,4-Methylenedioxybenzyl oder
 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R⁷, R¹⁰ und R^{10*}
Wasserstoff bedeuten;
- 30 R⁵ und R^{5*}
unabhängig voneinander
 - Wasserstoff oder
 - Hydroxy bedeuten;
- R⁸ und R^{8*} unabhängig voneinander wie in Anspruch 6 definiert sind;
- 35 R⁹ und R^{9*}
unabhängig voneinander wie R⁹ bzw. R^{9*} in Anspruch 6 definiert sind;
 - R¹¹ und R^{11*} unabhängig voneinander wie Anspruch 6 definiert sind,
 - sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
8. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- 40 Y für eine Rest der Formel III steht;
 - l 0 oder 1 bedeutet;
 - m 1 bedeutet;
 - A, A*, D und D* wie in Anspruch 1 definiert sind;
 - n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;
 - 45 E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine Aminosäure aus der Reihe Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva oder Npg bedeuten;
 - R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - 50 - Methylsulfonyl,
 - tert.-Butylsulfonyl,
 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - 2-Hydroxyethylsulfonyl,
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 55 - 1,2,3-Triacetoxypentyl,
 - Benzyloxycarbonyl,
 - 4-Methylphenylsulfonyl,
 - 4-Chlorbenzylthio,

- Benzylsulfanyl,
- 4-Chlorbenzylsulfanyl,
- Hexadecylsulfanyl,
- 4-Amino-1-piperidyl-sulfanyl,
- 5 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfanyl,
- 4-Amino-1-piperidyl-carbonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- 2-Amino-3-phenyl-propyl,
- N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 10 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- Desoxyfructos-1-yl,
- Mannofuranosyl,
- 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
- 2-Pyridylacetyl,
- 15 - 4-Pyridylthio-acetyl,
- 2-Chinolylcarbonyl,
- 1-Naphthylacetyl,
- 1-Naphthylloxyacetyl,
- 1-(4-Pyridyl)ethylsulfanyl,
- 20 - 12-Aminododecanoyl,
- 4-(N-Oxidopyridyl),
- 4-Pyridyl,
- Tetradecanoyl,
- Phenyl,
- 25 - Amino oder
- tert.-Butoxycarbonylamino bedeuten;
- R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 30 - Isopropyl,
- Isobutyl,
- n-Pentyl,
- Benzyl,
- 3,4-Methylenedioxybenzyl,
- 35 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 2-Phenylethyl oder
- Cyclohexylmethyl bedeuten;
- R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^7 , R^{10} und $R^{10'}$
- 40 - Wasserstoff
- bedeuten;
- R^5 und $R^{5'}$ unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Hydroxy bedeuten;
- 45 R^8 und $R^{8'}$
- Wasserstoff bedeuten, oder zusammen mit R^9 bzw. $R^{9'}$ und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-3,4-diyl-System bilden;
- R^9 und $R^{9'}$ unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- 50 - Hydroxy,
- Acetoxy,
- n-Propyl,
- Isopropyl,
- Isobutyl,
- 55 - Aminomethyl,
- 4-Aminobutyl,
- Hydroxymethyl,
- tert.-Butoxymethyl,

- Aminocarbonylmethyl,
- 2-Benzyloxycarbonyl-ethyl,
- 4-Benzyloxycarbonylamino-butyl,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 5 - Cyclohexyl,
- Cyclohexylmethyl,
- Benzyl,
- 2-Phenyl-ethyl
- 4-Hydroxy-benzyl,
- 10 - 4-Methoxy-benzyl,
- 4-tert.-Butoxy-benzyl,
- 1-Naphthylmethyl,
- 2-Thienylmethyl,
- 1-Imidazolyl-methyl,
- 15 - 3-Indolyl-methyl,
- 4-Pyridylmethyl
- 4-(N-Oxidopyridyl)methyl
- 2-Methylthio-ethyl,
- 2-Methylsulfonyl-ethyl
- 20 - tert.-Butylsulfonyl-methyl oder
- 2-Carboxyl-ethyl bedeuten;
- R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- 25 - Acetoxy bedeuten;
- wobei in den vorstehenden Verbindungen eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NH- oder -CH(OH)CH₂-;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 9. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 I = 0;
- m = 1;
- n + o + p = 1;
- D und D* für einen der Formel VI bzw. VI* stehen;
- R¹ und R^{1'}
- 35 - (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Resten aus der Reihe
- Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy substituiert sein kann, bedeuten;
- 40 R² und R^{2'} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
- Cyclohexyl,
- 45 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- Phenyl,
- Benzyl,
- 50 - 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 55 - 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,

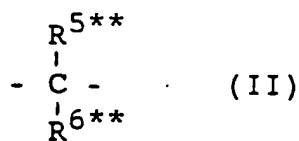
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
 - (Benzdioxolan-4-yl)methyl,
 - 4-Chlorbenzyl,
 - 5 - Hydroxymethyl,
 - 1-Hydroxyethyl,
 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl,
 - 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
 - 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
 - 10 - Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
 - (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
 - Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
 - 2-Thiazolylmethyl,
 - 3-Pyrazolylmethyl,
 - 15 - 4-Pyrimidylmethyl,
 - 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
 - 2-Furylmethyl,
 - 2-(Methylthio)ethyl,
 - 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
 - 20 - 2-(Methylsulfonyl)ethyl bedeuten;
R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹¹ und R^{11*}
 - Wasserstoff bedeuten;
R⁵ und R^{5*}
 - Hydroxy bedeuten;
 - 25 R⁹ und R^{9*}
- wie in Anspruch 8 definiert sind;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit
- 30 einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.
11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 als Heilmittel.
12. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Hemmung retroviraler
- 35 Proteasen.
13. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 bei der Behandlung des "erworbenen Immunschwäche-Syndroms".
14. Pharmazeutisches Mittel enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Träger.
- 40 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



worin

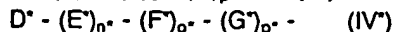
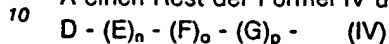
55 Y für Sauerstoff, Schwefel, einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III



steht;

l und m unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

A einen Rest der Formel IV und A* einen Rest der Formel IV* bedeuten



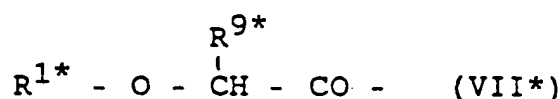
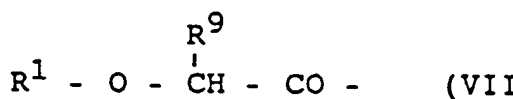
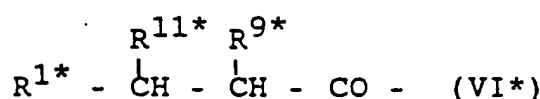
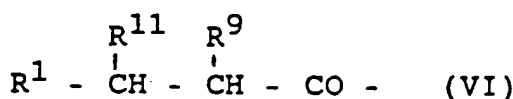
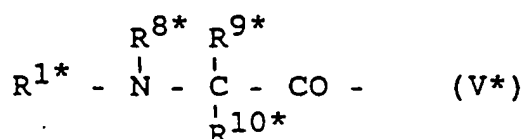
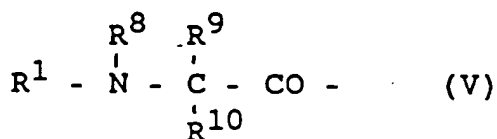
wobei

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche Aminosäure, Azaaminosäure oder Iminosäure stehen;

n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

D für R¹ oder einen Rest der Formel V, VI oder VII und

D* für R^{1*} oder einen Rest der Formeln V*, VI* oder VII* steht



und worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für

a₁)

- Wasserstoff,

- Carboxyl,

- (C₁-C₁₈)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- Mercapto,

- Hydroxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxy,

- Carbamoyl,

- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,

- Carboxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,

- F, Cl, Br, I,

- Amino,

- Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,

- Guanidino, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,

- (C₁-C₇)-Alkylamino,

- Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,

- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,

- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino,

- Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy,

- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
- 5 - Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Sulfamoyl,
- Sulfo,
- Carboxamido,
- 10 - Formyl,
- Hydrazono,
- Imino,
- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR¹²*R¹³*,
- durch bis zu sechs Hydroxy oder
- 15 - durch bis zu fünf (C₁-C₈)-Alkanoyloxy substituiert ist;
- mono-, bi oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- 20 - Carboxy,
- Carbamoyl,
- Carboxymethoxy,
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- 25 - (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkyloxycarbonyl,
- Amino,
- (C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- 30 - Amidino,
- Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Hydrazono,
- Imino,
- 35 - Guanidino,
- (C₁-C₆)-Alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-Alkoxysulfinyl,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
- 40 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino und
- Trifluormethyl
- substituiert ist;
- (C₆-C₁₄)-Aryl,
- 45 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- 50 - Hydroxy,
- Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- Trifluormethyl,
- Formyl,
- Carboxamido,
- 55 - Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- Nitro,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,

- (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino,
 - 5 - Carboxy,
 - Carboxymethoxy,
 - Amino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - 10 - (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonylmethoxy,
 - Carbamoyl,
 - Sulfamoyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy-sulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
 - 15 - Sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
 - Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl und
 - (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino
 - substituiert ist;
 - Het,
 - 20 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 25 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ringsystems steht, das benzenelliert, aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 6 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₄)-Aryl und a₁) definiert und/oder mit Oxo, mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- 30 oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR¹²*R¹³* bedeuten oder,
- a₂)
- einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII* bedeuten
- 35 R^{1a} - W (VIII)
- R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- oder -CO-V- wobei V ein Peptid mit 1 bis 10 Aminosäuren bedeutet, steht;
- 40 oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- a₃)
- 45 - einen Glycosylrest, bevorzugt einen Glucofuranosyl oder Glucopyranosyl-Rest steht, der sich von natürlich vorkommenden Aldotetrosen, Aldopentosen, Aldohexosen, Ketopentosen, Ketohexosen, Desoxyaldosen, Aminoaldosen, und Oligosacchariden sowie deren Stereoisomeren ableitet;
- R² und R^{2*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) oder a₂) oder
- 50 zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden, oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
- R³ und R^{3*}
- 55 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten;
- R⁴ und R^{4*}

- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
- 5 R⁵, R^{5*} und R^{5**}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - Amino oder
 - Carboxy bedeuten, oder
- 10 mit R⁶, R^{6*} bzw. R^{6**} zusammen mit den sie tragenden Kohlenstoffatomen jeweils unabhängig voneinander eine Ketogruppe bilden;
- R⁶, R^{6*} und R^{6**}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- 15 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten oder
- im Falle I = 0, R⁶ und R^{6*} gegebenenfalls eine gemeinsame Bindung ausbilden können;
- R⁷
- Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
- 20 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;
- R⁸ und R^{8*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen mono- oder
- 25 bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden;
- R⁹ und R^{9*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁), für Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
- 30 oder
- zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann,
- welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann; oder 1 Stickstoffatom enthalten kann,
- 35 wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch Amino substituiert sein kann;
- R¹⁰ und R^{10*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten;
- 40 R¹¹ und R^{11*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
- 45 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten;
- R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
- 50 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Mercapto,
 - Carboxy,

55 - Hydroxy oder

 - (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
 - (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,

- (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, die im Arylteil wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben, substituiert sein können,
- Het oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben definiert ist, bedeuten
- 5 oder wobei R¹² und R¹³ bzw. R^{12*} und R^{13*} zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatomen monocyclische oder bicyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder aromatische Ringsysteme bilden, die als weitere Ringglieder neben Kohlenstoff noch 1 oder 2 Stickstoffatome, 1 Schwefelatom oder 1 Sauerstoffatom enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyk substituiert sein können, wobei
- 10 in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-(cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, P(O)(OR¹⁵)CH₂- und -P(O)(OR¹⁵)NH-, oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-); worin R¹⁴ und R¹⁵
- 15 unabhängig voneinander stehen für
 - Wasserstoff oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl;
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier
- 20 Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.
- 2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste und Symbole mit und ohne Stern jeweils identisch sind.
- 25 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung C₂-symmetrisch ist.
- 4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht; I, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p und p* wie in Anspruch 1 definiert sind;
- 30 E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche α-Aminosäure oder α-Iminosäure steht; R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für
 - a₁) - Wasserstoff;
- 35 - Carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - 40 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,
 - Carboxy,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
 - F,
 - 45 - Amino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino,
 - Benzyloxycarbonyl
 - 50 - Benzyloxycarbonylamino,
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
 - (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
 - einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},
 - durch bis zu sechs Hydroxy oder
 - 55 - durch bis zu vier (C₁-C₈)Alkanoyloxy substituiert ist;
 - mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe,

- F,
 - Carboxy,
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - 5 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
 - Benzyloxycarbonylamino
 - 10 - (C₁-C₄)-Alkylamino und
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino
 - substituiert ist;
 - (C₆-C₁₀)-Aryl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
 - 15 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br,
 - Hydroxy,
 - Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 20 - Carboxamido,
 - Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - 25 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Carboxy,
 - Carbamoyl,
 - 30 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino
 - substituiert ist;
 - Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₅-C₆)-cycloalkyl
 - 35 - Het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ringsystems steht, das aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂
- 40 enthalten kann, das mit 1 bis 4 Hydroxy substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei (C₆-C₁₀)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit Oxo mono-, oder di-substituiert ist,
- oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeutet oder,
- a₂) - einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII* bedeuten
- R^{1a} - W (VIII)
- 45 R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert sind und W bzw. W* für -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO- oder -CH(OH)-, steht;
- oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen monocyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-8 Ringgliedern bilden, die
- 50 außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- a₃) - einen Glycosylrest, der wie in Anspruch 1 definiert ist;
- R² und R^{2*}
- unabhängig voneinander
- 55 b₁) - Wasserstoff,
- Carboxy,
 - (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe,

- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkylthio,
- (C₁-C₇)-Alkylsulfinyl,
- 5 - (C₁-C₇)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₇)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- Cl, Br,
- 10 - Amino,
- Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- 15 - (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino oder
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- 20 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Aryl-Teil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- 25 - Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl;
- Amino und
- 30 - Trifluormethyl substituiert ist; oder
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Het für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder, der gegebenenfalls wie in Anspruch 1 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist, bedeuten;
- 35 oder
- b₂) zusammen mit R⁴ bzw. R^{4''} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden,
- oder zusammen mit R³ bzw. R^{3''} und den diese tragende Atome cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3-8 Ringgliedern bilden;
- 40 R³ und R^{3''}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Methyl oder
- Ethyl bedeuten;
- 45 R⁴ und R^{4''}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;
- R⁵, R^{5''} und R^{5'''} unabhängig voneinander wie in Anspruch 1 definiert sind;
- 50 R⁶, R^{6''} und R^{6'''}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;
- R⁷
- 55 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;
- R⁸ und R^{8''}

- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten oder
- zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils
- 5 zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden;
R⁹ und R^{9*}
- unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw. R^{2*} unter b₁), oder
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeutet oder
- zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise
- 10 ungesättigten Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden;
oder
- zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- 15 R¹⁰ und R^{10*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;
- R¹¹ und R^{11*}
- 20 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;
- 25 R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
 - Amino,
- 30 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
- Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- Carboxy,
- Hydroxy oder
- (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
- 35 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl, das wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben substituiert sein kann,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonyl,
- Het oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben definiert ist,
- 40 wobei
- in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch eine Gruppe bestehend aus -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);
- R¹⁴ für
- 45 - Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl steht;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;
- 50 I, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* wie in Anspruch 1 definiert sind,
p und p* für 1 stehen;
R¹ und R^{1*}
- unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- 55 - Carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkyl,
- (C₃-C₈)-Cycloalkyl
- (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl

- Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, das wie in Anspruch 4 im Phenylteil substituiert sein kann,
- gegebenenfalls geschütztes Mono- oder Di-Amino-(C₁-C₁₂)-alkyl oder Amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder Amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- Mono-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl oder -alkanoyl,
- 5 - (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfonil,
- Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonil,
- 10 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonil,
- Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 15 - (C₁-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylsulfonil,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 20 - gegebenenfalls durch Amino, Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl, Benzolsulfonil oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl bzw. -sufonil,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl,
- 25 - durch gegebenenfalls geschütztes Amino und Hydroxy substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- Keto-hexosyl,
- Keto-pentosyl,
- 30 - Desoxyhexoketosyl,
- Desoxypentoketosyl,
- Aldo-hexosyl,
- Aldo-pentosyl,
- Desoxyhexoaldosyl,
- 35 - Desoxypentoaldosyl,
- 2-Amino-2-desoxyhexosyl,
- 2-Acetamido-2-desoxyhexosyl,
- Lactosyl oder
- Maltosyl wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose-oder Furanose vorliegen können,
- 40 - Het-(C₁-C₆)-alkyl
- Het-carbonyl oder -sulfonil,
- Het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonil,
- Het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonil,
- wobei Het jeweils für
- 45 Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzdioxolanyl, Pyrrollyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrothienyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl,
- wobei diese auch durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-
- 50 Alkylamino und Oxido substituiert sein können;
- R² und R^{2'}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- 55 - (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkylthio,

- (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- 5 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- Amino,
- Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- 10 - Carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxy-carbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxy-carbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxy-carbonylamino substituiert ist oder
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
- 15 - (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Arylteil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- 20 - F, Cl, Br,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und
- 25 - Amino substituiert ist, oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw R^{1*} definiert ist, bedeutet;
R³ und R^{3*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- 30 - Methyl bedeuten;
R⁴ und R^{4*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- 35 R⁵, R^{5*} und R^{5**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- Amino oder
- 40 - Carboxy bedeuten;
R⁶, R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- 45 R⁷
- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;
R⁸ und R^{8*}
- 50 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten oder zusammen mit R⁹ bzw R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder ein 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
R⁹ und R^{9*}
- 55 unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw R^{2*} in Anspruch 4, oder
(C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeuten oder
zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische Ringsysteme mit 5 bis 7 Ringgliedern bilden;

- oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R¹¹ ein Thiochromansystem bilden, dessen Schwefelatom gegebenenfalls zum Sulfon oxidiert sein kann;
R¹⁰ und R^{10*}
unabhängig voneinander
- 5 - Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
R¹¹ und R^{11*} wie in Anspruch 4 definiert sind;
wobei
in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette
- 10 ersetzt sein können wie in Anspruch 4 definiert;
R¹⁴ für
- Wasserstoff oder
- Methyl steht;
sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
- 15 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ und R^{1*}
unabhängig voneinander stehen für
- a₁) - Wasserstoff,
- 20 - Carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₈)-Mono-, Di- oder Tri-Hydroxyalkylsulfonyl,
- Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl,
- 25 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 1,2-Diacetoxyethyl,
- 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- 30 - Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
- N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl,
- 35 - Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylsulfonyl,
- Phenyl
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl oder -Benzolsulfonyl
- 40 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzylsulfonyl, Benzylsulfinyl oder Benzylthio,
- Amino,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
- 45 - (C₁-C₁₂)-Alkanoyl, das durch Hydroxy, Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl- oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- 50 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl,
- 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl,
- 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
- Hexosyl oder Pentosyl,
- 55 - 6-Desoxyhexosyl,
- Aminozuckerreste,
- Lactosyl
- Maltosyl

wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,

- Het,
- Het-carbonyl oder Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- 5 - Het-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl oder
- Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
- Imidazolyl,
- 10 - Pyridyl,
- Pyrimidyl,
- Pyrrolidyl,
- Piperidyl,
- Morpholino,
- 15 - Chinolyl oder
- Isochinolyl,

wobei dieser auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;

- 20 R² und R^{2'} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl,
- Cyclohexyl,
- 25 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- Phenyl,
- Benzyl,
- 30 - 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 35 - 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 40 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-5-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 45 - 4-Pyridyl, 4-(N-Oxidopyridyl),
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, -2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- 50 - (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 55 - 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl,

- 2-(Methylsulfonyl)ethyl,
R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹⁰ und R^{10*}
Wasserstoff bedeuten;
R⁵ und R^{5*}
- 5 unabhängig voneinander stehen für
 - Wasserstoff
 - Hydroxy oder
 - Amino;
 - R⁷ - Wasserstoff,
- 10
 - Hydroxy oder
 - Methyl bedeutet;
 - R⁸ und R^{8*}
 unabhängig voneinander bedeuten
 - Wasserstoff oder
- 15 zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;
R⁹ und R^{9*}
unabhängig voneinander
wie R² bzw. R^{2*} definiert sind oder
- 20
 - Hydroxy,
 - Acetoxy,
 - tert.-Butoxymethyl,
 - 3-Guanidinopropyl,
 - Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl,
- 25
 - Carboxymethyl, Carboxyethyl,
 - Mercaptomethyl,
 - (1-Mercapto-1-methyl)ethyl,
 - Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl,
 - N,N-Dimethylamino,
- 30
 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
 - 2-Benzyloxycarbonylethyl, Benzyloxycarbonylmethyl
 - tert.- Butylsulfonylmethyl
 oder
 - 4-Benzylcarbonylaminobutyl bedeuten;
- 35 R¹¹ und R^{11*} unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
 - Acetoxy bedeuten;
 wobei
- 40 in den vorstehenden Verbindungen dieser Erfindung eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR₁₄- oder -CH(OH)CH₂-;
R¹⁴ für
 - Wasserstoff oder
 - Methyl steht;
- 45 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ und R^{1*}
unabhängig voneinander stehen für
- 50 a₁) - Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Mono- oder Dihydroxyalkylsulfonyl,
 - Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl,
- 55
 - (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl,
 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
 - Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonyl,

- (C₅-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl,
- 1,2-Diacetoxyethyl,
- 5 - 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- Phenyl
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzolsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzylsulfonyl, -sulfinyl oder -thio,
- 10 - Het- oder Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₄)-alkanoyl,
- Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
- 15 - Imidazolyl,
- Pyridyl,
- Pyrimidyl,
- Pyrrolidyl,
- Chinolyl,
- 20 - Isochinolyl,
- Piperidyl oder
- Morpholino,
- wobei dieser Rest auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Methyl, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein kann,
- 25 - Amino-(C₃-C₆)-Cycloalkylcarbonyl,
- (C₁-C₈)-Alkanoyl, das durch Hydroxy und Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes Phenyl-oder Cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- Amino,
- 30 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
- Benzyloxycarbonylamino,
- 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
- Hexosyl oder Pentosyl,
- wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- 35 R² und R^{2*} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 40 - Benzyl,
- 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl;
- 45 - 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- 50 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 3,4-Methylenedioxybenzyl oder
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R⁷, R¹⁰ und R^{10*}
- Wasserstoff bedeuten;
- 55 R⁵ und R^{5*}
- unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Hydroxy bedeuten;

- R⁸ und R^{8*} unabhängig voneinander wie in Anspruch 6 definiert sind;
R⁹ und R^{9*} unabhängig voneinander wie R⁸ bzw. R^{8*} in Anspruch 6 definiert sind;
R¹¹ und R^{11*} unabhängig voneinander wie Anspruch 6 definiert sind, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
Y für einen Rest der Formel III steht;
I 0 oder 1 bedeutet;
- 10 m 1 bedeutet;
A, A', D und D' wie in Anspruch 1 definiert sind;
n, n', o, o', p und p' unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;
E, E', F, F', G und G' unabhängig voneinander für eine Aminosäure aus der Reihe Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva oder Npg bedeuten;
- 15 R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - Methylsulfonyl,
 - tert.-Butylsulfonyl,
 - 20 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - 2-Hydroxyethylsulfonyl,
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 1,2,3-Triacetoxypentyl,
 - Benzoyloxycarbonyl,
 - 25 - 4-Methylphenylsulfonyl,
 - 4-Chlorbenzylthio,
 - Benzylsulfinyl,
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Hexadecylsulfonyl,
 - 30 - 4-Amino-1-piperidyl-sulfonyl,
 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
 - 4-Amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - 2-Amino-3-phenyl-propyl,
 - 35 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
 - Desoxyfructos-1-yl,
 - Mannofuranosyl,
 - 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
 - 40 - 2-Pyridylacetyl,
 - 4-Pyridylthio-acetyl,
 - 2-Chinolylcarbonyl,
 - 1-Naphthylacetyl,
 - 1-Naphthylloxyacetyl,
 - 45 - 1-(4-Pyridyl)ethylsulfonyl,
 - 12-Aminododecanoyl,
 - 4-(N-Oxidopyridyl),
 - 4-Pyridyl,
 - Tetradecanoyl,
 - 50 - Phenyl,
 - Amino oder
 - tert.-Butoxycarbonylamino bedeuten;
- R² und R^{2*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - 55 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
 - Isopropyl,
 - Isobutyl,
 - n-Pentyl,

- Benzyl,
- 3,4-Methylenedioxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 5 - 2-Phenylethyl oder
- Cyclohexylmethyl bedeuten;
- $R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^7, R^{10}$ und R^{10*}
- Wasserstoff
- bedeuten;
- 10 R^5 und R^{5*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Hydroxy bedeuten;
- R^8 und R^{8*}
- Wasserstoff bedeuten, oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-
- 15 Tetrahydrochinolin-3,4-diyl-System bilden;
- R^3 und R^{3*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- Acetoxy,
- 20 - n-Propyl,
- Isopropyl,
- Isobutyl,
- Aminomethyl,
- 4-Aminobutyl,
- 25 - Hydroxymethyl,
- tert.-Butoxymethyl,
- Aminocarbonylmethyl,
- 2-Benzoyloxycarbonyl-ethyl,
- 4-Benzoyloxycarbonylamino-butyl,
- 30 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- Cyclohexyl,
- Cyclohexylmethyl,
- Benzyl,
- 2-Phenyl-ethyl
- 35 - 4-Hydroxy-benzyl,
- 4-Methoxy-benzyl,
- 4-tert.-Butoxy-benzyl,
- 1-Naphthylmethyl,
- 2-Thienylmethyl,
- 40 - 1-Imidazolyl-methyl,
- 3-Indolyl-methyl,
- 4-Pyridylmethyl
- 4-(N-Oxidopyridyl)methyl
- 2-Methylthio-ethyl,
- 45 - 2-Methylsulfonyl-ethyl
- tert.-Butylsulfonyl-methyl oder
- 2-Carboxyl-ethyl bedeuten;
- R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- 50 - Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;
- wobei in den vorstehenden Verbindungen eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt
- sein können durch -CH₂NH- oder -CH(OH)CH₂-;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 55 9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch
- gekennzeichnet, daß
- $l = 0$;
- $m = 1$;

- $n + o + p = 1$;
D und D* für einen Rest der Formel VI bzw. VI* stehen
R¹ und R^{1*}
- (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Resten aus der
5 Reihe
- Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy substituiert sein kann;
bedeuten;
10 R² und R^{2*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
- Cyclohexyl,
15 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- Phenyl,
- Benzyl,
20 - 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
25 - 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
30 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-4-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
35 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
40 - Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
45 - 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl bedeuten;
R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹¹ und R^{11*}
50 - Wasserstoff bedeuten;
R⁵ und R^{5*}
- Hydroxy bedeuten;
R⁹ und R^{9*}
wie in Anspruch 8 definiert sind;
55 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Mittels, enthaltend eine Verbindung der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man diese und gegebenenfalls einen oder
mehrere Träger in eine geeignete Darreichungsform bringt.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 als Heilmittel.
 12. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Hemmung retroviraler Proteasen.
 13. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 bei der Behandlung des
- 5 "erworbenen Immunschwäche-Syndroms".

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

B2

T R A N S L A T I O N

European Patent Publication no.: 0 428 849 A2

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application no.: 90118377.2 Application date: 25 Sep 90

Int. Cl.⁵: C07K 5/06, C07K 5/08, A61K 37/64, C07C 237/10,

C07C 271/22, C07C 271/20, A61K 31/16, A61K 31/27,

C07C 237/22, C07C 211/27, A61K 31/13

Priority: 28 Sep 89 DE 3932390

25 Apr 90 DE 4013149

Publication date of application: 29 May 91 Bulletin 91/22

Treaty countries cited:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Applicant:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

P. O. Box 80 03 20

W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

Inventors:

Budt, Karl-Heinz, Dr.

Am Flachsland 18

W-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

Stowasser, Berndt, Dr.

Pilgerpfad 24

W-6114 Gross-Umstadt(DE)

Ruppert, Dieter, Dr.

Schreyerstrasse 30

W-6242 Kronberg(DE)

Meichsner, Christoph, Dr.

Bienerstrasse 30

W-6238 Hofheim am Taunus(DE)

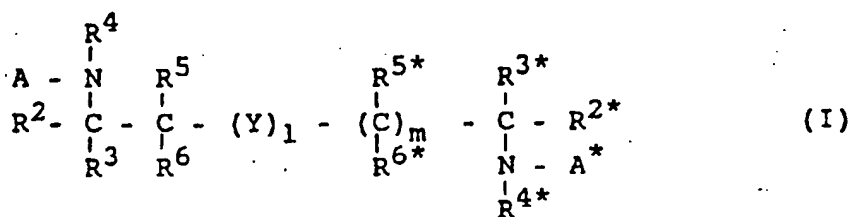
Paessens, Arnold, Dr.
 Stresemannstrasse 51
 W-5657 Haan(DE)

Hansen, Jutta, Dr.
 Claudiusweg 9
 W-5600 Wuppertal(DE)

Knolle, Jochen, Dr.
 Hochster Strasse 21
 W-6239 Kriftel(DE)

Inhibitors of retroviral proteases

The present invention concerns compounds of formula I



wherein

A, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m and the corresponding radicals indicated by * are defined as stated in the description, a process for their preparation and their use for the inhibition of retroviral proteases.

INHIBITORS OF RETROVIRAL PROTEASES

The present invention concerns substances which inhibit the action of retroviral proteases, processes for their preparation, their use and drugs containing them.

The etiological cause of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is the so-called human immunodeficiency virus (HIV) (F. Barre-Sinoussi, et al., Science 220, (1983), 868-870; R. C. Gallo, et al., Science 224, (1984), 500-

502; R. C. Gallo and L. Montagnier, *Scient. Am.* 259(4), (1988), 40-48). HIV is a retrovirus and belongs to the group of lentiviruses (M. A. Gonda, F. Wong-Staal and R. C. Gallo, *Science* 227 (1985), 173; P. Songio, et al., *Cell*, 42, (1985), 369).

The AIDS epidemic has meanwhile more or less spread over almost all countries. About 160,000 cases have been reported to the World Health Organization (WHO) from 149 countries. The WHO estimates the actual number to be about 500,000 cases; the number of infected persons to be about 5-10 million (J. M. Mann at the 5th International Conference on Aids, Montreal, 4-9 June 1989, see e.g. *C&EN*, June 26 (1989), 7-16).

The only substance thus far licensed for the indication of AIDS, zidovudine (AZT), is able in many cases to prolong the life of patients, but has serious toxic side effects which in many cases require discontinuation of the therapy. Also, the first strains of HIV that show a distinctly lesser sensitivity to AZT, and thus indicate the danger of a resistance, have already been discovered (*C&EN* see above). Further points of departure in HIV therapy are therefore urgently necessary.

Analogous to proteins of other viruses HIV proteins are first translated as long precursors polyproteins gag, pol and env (C. Dickson, et al. in *RNA Tumor Viruses* (editors: R. Weiss, N. Teich, H. Varmus and J. Coffin) 2nd Ed., revised, pages 513-648, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY), and only thereafter proteolytically processed to the structure proteins (p17 (MA), p24 (CA), p7 (NC) and p6), the enzymes (protease (PR), reverse transcriptase (RT) and integrase (IN)), and the sheath proteins (gp120 (SU) and gp41 (TM)) (nomenclature: J. Leis, et al., *J. Virol.*, 62 (1988), (1808-1809). It is assumed that the splitting of the gag and pol polyproteins is

effected by a virally coded protease. Mutations within the region coding the protease lead to non-infectious virus particles (N. E. Kohl et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, (1988), 4686-4690).

The HIV protease consists of 99 amino acids and obviously splits out by itself from the pol polyprotein through hydrolysis of the two phe-pro bonds in positions 68-69 and 167-168 (M. C. Graves, J. J. Lim, E. P. Heimer and R. A. Kramer, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2449-2453; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow and K. Mölling, EMBO J. 7 (1988), 1785-1791; E. P. Lillehoj, et al., J. Virology 62 (1988) 3053-3058; J. Schneider and S. B. H. Kent, Cell 54 (1988) 363-368).

Until now only few inhibitors of the HIV protease have been known in the literature. The first representative was pepstatin A with an IC_{50} value of about 0.5 mmol (I. Katoh, T. Yasunaga, Y. Ikawa and Y. Yoshinaka, Nature, 329 (1987), 654-656). Meanwhile, several other moderately to highly effective inhibitors have been described (S. Billich, et al., J. Biol. Chem. 34 (1988), 17905-17908); M. Moore, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420-425; A. D. Richards, R. Roberts, B. M. Dunn, M. C. Graves and J. Kay, FEBS Lett., 247, (1989), 113-117).

High doses of pepstatin A were able in biosynthesis to reduce the formation of the nucleoprotein p24 (v.d.Helm, L. Gürtler, J. Eberle and F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349-352).

A new structure class has now been found that in the enzyme test inhibits the HIV protease highly effectively.

$$\begin{array}{ccccccc}
 & R^4 & & & & & \\
 & | & & R^5 & & R^{5*} & \\
 A - & N & - & C & - & (Y)_1 - & (C)_m - & C & - & R^{2*} \\
 R^2 - & | & & | & & & & | & & \\
 & C & - & C & - & & & N & - & A^* \\
 & | & & | & & & & | & & \\
 & R^3 & & R^6 & & & & R^{4*} & & \\
 & & & & & & & & &
 \end{array}
 \quad (I)$$
$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R}^{5**} \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^{6**} \end{array} & \text{(II)} & \begin{array}{c} -\text{N}- \\ | \\ \text{R}^7 \end{array} \quad \text{(III)} \end{array}$$
$$D - (E)_n - (F_o) - (G)_p - \quad (IV)$$
$$D^* - (E^*)_{\eta^*} - (F^*)_{\theta^*} - (G^*)_{\rho^*} - (IV^*)$$

n, n^*, o, o^*, p and p^* , independent of one another, mean 0 or 1;

D stands for R¹ or a radical of formulas V, VI or VII, and

D* stands for R¹* or a radical of formulas V*, VI* or VII*

$$\begin{array}{ccc} \text{R}^1 - \text{N} - \text{C} - \text{CO} - & \text{(V)} & \text{R}^{1*} - \text{N} - \text{C} - \text{CO} - \quad \text{(V*)} \\ \begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{R}^9 \\ | \\ \text{R}^{10} \end{array} & & \begin{array}{c} \text{R}^{8*} \\ | \\ \text{R}^{9*} \\ | \\ \text{R}^{10*} \end{array} \end{array}$$
$$\text{R}^1 - \overset{\text{R}^{11}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{R}^9}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CO} - \quad (\text{VI}) \quad \text{R}^{1*} - \overset{\text{R}^{11*}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{R}^{9*}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CO} - \quad (\text{VI}^*)$$
$$R^1 - O - \overset{\overset{R^9}{|}}{CH} - CO - \quad (VII) \quad R^{1*} - O - \overset{\overset{R^{9*}}{|}}{CH} - CO - \quad (VII*)$$

and wherein R^1 and R^{1*} , independent of each other, stand for

a_1)

- hydrogen
- carboxyl.
- (C_1-C_{18}) -alkyl, which may be simply or doubly unsaturated and which may be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series
- mercapto,
- hydroxy,
- (C_1-C_7) -Alkoxy
- Carbamoyl
- (C_1-C_8) -alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C_1-C_7) -alkoxycarbonyl,
- F, Cl, Br, I,
- amino
- amidino, which if appropriate can be substituted by one, two or three (C_1-C_8) -alkyl radicals,
- guanidino, which if appropriate can be substituted by one or two benzyloxycarbonyl radicals or by one, two, three or four (C_1-C_8) -alkyl radicals,
- (C_1-C_7) - alkylamino,
- di- (C_1-C_7) -alkylamino,
- (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino,
- (C_7-C_{15}) -aralkoxycarbonyl,
- (C_7-C_{15}) -aralkoxycarbonylamino,
- [illegible] (C_1-C_4) -alkoxy

- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkylthio,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- sulfamoyl,
- sulfo,
- carboxamido,
- formyl,
- hydrazono,
- imino,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to five (C₁-C₈)-alkanoxyloxy;
- mono-, bi- or tri-cyclic (C₃-C₁₈)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, the cycloalkyl part in each case being substituted if appropriate by one or two identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- carboxy,
- carbamoyl,
- carboxymethoxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,

- (C₁-C₇)-alkyloxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- di-(C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- amidino,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- hydrazono,
- imino,
- guanidino,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino
- (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino and
- trifluoromethyl;
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, wherein the aryl part in each case is substituted if appropriate by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- mono-, di- or tri-hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,

- trifluoromethyl,
- formyl,
- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- nitro,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- carboxy,
- carboxymethoxy,
- amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonylmethoxy,
- carbamoyl,
- sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- sulfo-(C₁-C₈)-alkyl and
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,

- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, where in each case het stands for the radical of a 5- to 7-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be benzanellated, aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three or four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be substituted with 1 to 6 hydroxy and which, if appropriate, is mono-, di- or tri-substituted as defined for (C₆-C₁₄)-aryl under a₁) and/or with oxo, or mean a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*},

or

a₂)

- a radical of formula VIII or VIII*

R^{1a}-W (VIII)

R^{1a*}-W* (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R¹ and R^{1*} under a₁) and W and W* stand for -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, N(OH)- or -CO-V- with V meaning a peptide with 1 to 10 amino acids;

or wherein R¹ and R^{1*}, independent of each other, together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms that carry them form monocyclic or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-12 ring members which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which may be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a₃)

- a glycosyl radical, preferably a glucofuranosyl or glucopyranosyl radical, which is derived from naturally occurring aldotetroses, aldopentoses, aldohexoses, ketopentoses, ketohexoses, desoxyaldoses, aminoaldoses and oligosaccharides as well as their stereoisomers;

R^2 and R^{2*}

are defined independent of each other like R^1 and R^{1*} under a_1) or a_2) or together with R^4 or R^{4*} and the atoms carrying them form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members, or together with R^3 or R^{3*} and the atoms carrying them form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

R^3 and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- (C_1-C_3) -alkyl;

R^4 and R^{4*} mean

- hydrogen or
- (C_1-C_8) -alkyl;

R^5 , R^{5*} and R^{5**}

independent of one another mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- amino or
- carboxy, or

with R^6 , R^{6*} or R^{6**} together with the carbon atoms carrying these, in each case independent of one another, form a keto group;

R^6 , R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen or

- (C₁-C₆)-alkyl or

in the case of l=0, R⁶ and R^{6*} can possibly form a common bond;

R⁷ means

- hydrogen,

- hydroxy or

- (C₁-C₆)-alkyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- (C₁-C₈)-alkyl, or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R¹ or R^{1*} under a₁), stand for hydroxy or (C₁-C₄)-alkanoyloxy, or together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

or

together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which possibly can be oxidized to sulfoxide or sulfone; or can contain 1 nitrogen atom, the ring system possibly being substituted by amino;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- (C₁-C₆)-alkyl;

R¹¹ and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy or
- (C₁-C₈)-alkyl;

R¹², R^{12*}, R¹³ and R^{13*}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl which can be substituted by
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- mercapto,
- carboxy,
- hydroxy or
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₃-C₇)-cycloalkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl which in the aryl part can be substituted as described for R¹ or R^{1*},
- het or
- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

or where R^{12} and R^{13} or R^{12*} and R^{13*} together with the nitrogen atoms carrying these form monocyclic or bicyclic, saturated, partly unsaturated or aromatic ring systems which in addition to carbon can also contain 1 or 2 nitrogen atoms, 1 sulfur atom or 1 oxygen atom as further ring members and which can be substituted by

(C_1-C_4) -alkyl,

where

in the compounds of formula I cited above, one or more amide groups $(-CONH-)$ of the main chain can be replaced by $-CH_2NR^{14}-$, $-CH_2S-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, CH_2CH_2- , $-CH=CH-$ (cis and trans), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2SO-$, CH_2SO_2- , $-COO-$, $-P(O)(OR^{15})CH_2-$ and $-P(O)(OR^{15})NH-$, or also by an amide group with reversed polarity $(-HCHO-)$;

wherein R^{14} and R^{15}

independent of each other stand for

- hydrogen or

- (C_1-C_4) -alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

The nomenclature used in this description follows the general practice with amino acids; that is, the amino group stands to the left and the carboxyl groups to the right of each amino acid. The same applies correspondingly for azaamino acids and imino acids.

Natural or unnatural amino acids can, if chiral, be present in the D or L form. Preferred are α -amino acids. Cited as examples are:

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, BAib, Ala, BAla, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa,

Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, BLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, BThi, Thr, Thy, Thx, Tia, TIe, TIy, Trp, Trta, Tyr, Val, Val, Tbg, Npg, Chg, Thia (see for example Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, vol XV/1 and 2, Stuttgart, 1974).

Azaamino acids are derived from natural or unnatural amino acids, the central building block $-\text{CHR}-$ or CH_2- being replaced by $-\text{NR}-$ or $-\text{NH}-$.

An imino acid is generally understood to be a natural or unnatural amino acid the amino group of which is monosubstituted. Mentioned in particular in this connection are the compounds that are substituted by (C_1-C_8) -alkyl, which in turn may be substituted as described on pages 4/5 [Note: page references herein are to the original document]. In addition, heterocycles from the following group also come into consideration:

pyrrolidine-2-carboxylic acid;

piperidine-2-carboxylic acid;

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid;

decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid;

octahydroquinoline-2-carboxylic acid;

decahydroquinoline-2-carboxylic acid;

octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid;

2-aza-bicyclo[2.2.2]octo-3-carboxylic acid;

2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid;

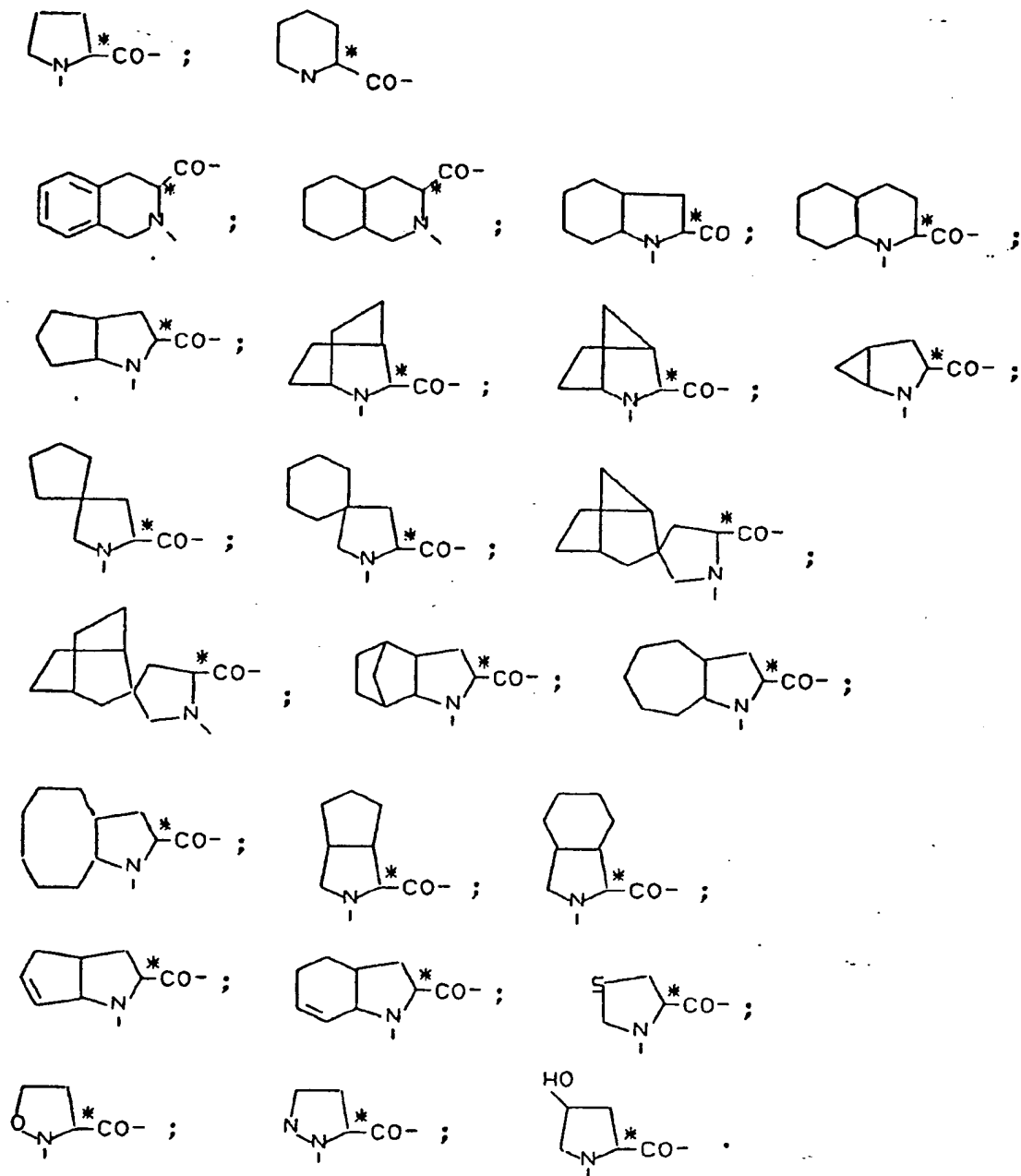
2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid;

2-azaspiro[4.4]nonane-3-carboxylic acid;

2-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid;
 spiro[(bicyclo[2.2.1]-heptane)-2,3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 spiro[(bicyclo[2.2.2]octane)-2,3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 2-azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decane-3-carboxylic acid;
 decahydrocyclohepta[b]pyrrole-2-carboxylic acid;
 decahydrocycloocta[b]pyrrole-2-carboxylic acid;
 octahydrocyclopenta[c]pyrrole-2-carboxylic acid;
 octahydroisoindole-1-carboxylic acid;
 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid;
 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylic acid;
 tetrahydrothiazole-4-carboxylic acid;
 isoxazolidine-3-carboxylic acid;
 pyrazolidine-3-carboxylic acid;
 hydroxyproline-2-carboxylic acid, all of which may possibly be substituted:

Glycol radicals as described above are derived in particular from natural D or L monosaccharides occurring in microorganisms, plants, animals or humans, e.g. ribose (Rib), arabinose (Ara), xylose (Xyl), lyxose (Lyx), allose (All), altrose (Alt), glucose (Glc), mannose (Man), gulose (Gul), idose (Ido), galactose (Gal), talose (Tal), erythrose (Ery), Threose (Thr), psicose (Psi), fructose (Fru), sorbose (Sor), tagatose (Tag), xylulose (Xyu), fucose (Fuc), rhamnose (Rha), olivose (Oli), oliose (Olo), mycarose (Myc), rhodosamine (RN), N-acetyl-glucosamine (GlcNAc), N-acetyl-galactosamine (GalNAc), N-acetyl-mannosamine (ManNAc) or disaccharides such as maltose (Mal), lactose (Lac), cellobiose (Cel), gentibiose (Gen), N-acetyl-lactosamine (LacNAc), chitobiose (Chit), B-galactopyranosyl-(1,3)-N-acetylgalactosamine and B-galactopyranosyl-(1,3)- or -(1,4)-N-acetyl-glucosamine, as well as their synthetic derivatives

such as 2-desoxy-, 2-amino-, 2-acetamino- or 2-halogeno-, preferably bromo and iodo sugar.



The chirality centers in the compounds of formula (I) can exhibit the R, S or R,S configuration.

Alkyl can be straight-chain or branched. This applies correspondingly to radicals derived therefrom, such as alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino, alkanoyl and aralkyl.

Cycloalkyl also means alkyl-substituted radicals such as 4-methoxycyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl.

By bicycloalkyl or tricycloalkyl is meant an isocyclic aliphatic, non-aromatic radical which can possibly contain non-symmetrically distributed double bonds and can possibly be substituted with open-chain aliphatic lateral chains. The two or three rings as components of such radicals are condensed or spiro-joined and are joined via a ring C atom or a lateral chain C atom. Examples of these radicals are bornyl-, norbornyl-, pinanyl-, norpinanyl-, caranyl-, norcaranyl-, thujanyl-, adamantyl-, bicyclo(3.3.0)octyl-, bicyclo(4.4.0)decyl-, bicyclo(1.1.0)butyl-, spiro(3.3)heptyl substituents.

If the cycles cited carry more than one substitute, these can stand either cis or trans to one another.

(C₆-C₁₄)-aryl is, for example, phenyl, naphthyl, biphenyl or fluorenyl; preferred are phenyl and naphthyl. The same applied correspondingly to radicals derived therefrom, e. g. aryloxy, aroyl, aralkyl and aralkoxy. By aralkyl is meant an unsubstituted or substituted (C₆-C₁₄)-aryl radical joined to (C₁-C₆)-aryl such as benzyl, 1- and 2-naphthylmethyl, although aralkyl would not be limited to the radicals cited.

Het radicals in the sense of the definition above are pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, phthalazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl,

B-carbolinyl, or a benzannelated, cyclopenta-, cyclohexa- or cycloheptannelated derivative of these radicals.

These heterocycles can be substituted and partly or completely saturated at a nitrogen atom by oxides; (C₁-C₇)-alkyl e. g. methyl or ethyl; phenyl; phenyl-(C₁-C₄)-alkyl e. g. benzyl; and/or at one or more carbon atoms by (C₁-C₄)-alkyl e. g. methyl; phenyl; phenyl-(C₁-C₄)-alkyl; halogen; hydroxy; (C₁-C₄)-alkoxy, e. g. methoxy; phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, e. g. benzyloxy; or oxo.

Such radicals are, for example, 2- or 3-pyrrolyl; phenyl-pyrrolyl, e. g. 4- or 5-phenyl-2-pyrrolyl; 2-furyl; 2-thienyl; 4-imidazolyl; methyl-imidazolyl, e. g. 1-methyl-2-, -4- or -5-imidazolyl; 1,3-thiazol-2-yl; 2-, 3- or 4-pyridyl; 1-oxido-2-, -3- or -4-pyridino; 2-pyrazinyl; 2-, 4- or 5-pyrimidinyl; 2-, 3- or 5-indolyl; substituted 2-indoyl, e. g. 1-methyl-, 5-methyl-, 5-benzyloxy-, 5-chloro- or 4,5-dimethyl-2-indolyl; 1-benzyl-2- or -3-indolyl; 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl; cyclohepta[b]-5-pyrrolyl; 2-, 3- or 4-quinolyl; 1-, 3- or 4-isoquinolyl; 1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolyl; 2-quinoxalyl; 2-benzofuranyl; 2-benzoxazolyl; benzothiazolyl; benz[e]indole-2-yl or B-carboline-3-yl.

Partly hydrogenated or completely hydrogenated heterocyclic rings are, for example, dihydropyridinyl; pyrrolidinyl, e. g. 2-, 3- or 4-N-methylpyrrolidinyl; piperazinyl; morpholino; thiomorpholino, tetrahydrothiophenyl; benzodioxolanyl.

Halogen stands for fluorine, chlorine, bromine or iodine, especially for fluorine or chlorine.

By salts of compounds of formula (I) are meant in particularly pharmaceutically usable or non-toxic salts.

Such salts are formed, for example, from compounds of formula (I), which contain acid groups such as carboxy, with alkaline or alkaline earth metals such as Na, K, Mg and Ca, as well as with physiologically tolerated organic amines such as triethylamine and tris-(2-hydroxy-ethyl)-amine.

Compounds of formula (I) containing basic groups, e. g. an amino group or a guanidino group, form salts with inorganic acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid and with organic carboxylic or sulfonic acids such as acetic acid, citric acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid and toluene-p-sulfonic acid.

Preferred are compounds of formula I wherein the radicals and symbols with and without asterisk are in each case identical.

Likewise preferred are compounds of formula I that are C_2 -symmetrical.

In addition, preferred are compounds of formula I in which Y stands for a radical of formula II or a radical of formula III;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p and p* are defined as above;

E, E*, F, F*, G and G*, independent of one another, stand for a natural or unnatural α -amino acid or α -imino acid;

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

a₁) - hydrogen,

- carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-alkyl, which may be simply saturated and which may be substituted by up to 2 identical or different radicals from the series

- hydroxy,

- (C₁-C₄)-alkoxy,

- carbamoyl,

- (C₁-C₈)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- F,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonyl,
- benzyloxycarbonylamino,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to four (C₁-C₈)-alkanoyloxy;
- mono- or bicyclic (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl where in each case the cycloalkyl part is substituted by one or two identical or different radicals from the series
- F,
- carboxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,

- benzyloxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylamino and
- di-(C₁-C₄)-alkylamino;
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wherein the alkyl part in each case is possibly substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- carboxy,
- carbamoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,

- het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,

where het in each case stands for a 5- to 6-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three of four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be substituted with 1 to 4 hydroxy and which can possibly be mono- or di-substituted as defined for (C₆-C₁₀)-aryl under a₁) and/or with oxo, or means a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*} or,

a₂) - a radical of formula VIII or VIII*

R^{1a} - W (VIII)

R^{1a*} - W* (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R¹ and R^{1*} under a₁) and W or W* stand for -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO- or -CH(OH)-;

or wherein R¹ and R^{1*} independent of each other together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form monocyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-8 ring members, which in addition to carbon also can contain 1 sulfur atom, which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a₃) - a glycol radical that is defined as above;

R² and R^{2*}

independent of each other mean

b₁) hydrogen,

- carboxy,

- (C₁-C₁₀)-alkyl which is possibly simply or doubly unsaturated and which is possibly substituted by up to 3 identical or different radicals from the series

-hydroxy,

- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkylthio,
- (C₁-C₇)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₇)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₇)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- Cl, Br,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino
- (C₁-C₁₅)-aralkoxycarbonylamino or
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino;
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part in each case possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,

- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino and
- trifluoromethyl; or
- het-(C₁-C₆)-alkyl, het standing for the radical of a 5- or 6-member monocyclic or 9- to 10-member bicyclic, possibly partly or completely hydrogenated heteroaromatic compound with at least 1 C atom, 1-4 N atoms and/or 1-2 S atoms and/or 1-2 O atoms as ring members, which is possibly mono- or di-substituted as described on pages 6/7 for the aryl part; or

b₂) together with R⁴ or R^{4*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can also be annelated with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl, [TEXT MISSING] with the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3-8 ring members;

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- methyl or
- ethyl;

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of each other are as defined on page 9;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁷

means

- hydrogen,
- hydroxy or
- C₁-C₄)-alkyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can additionally be annelated with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² or R^{2*} under b₁), or mean (C₁-C₈)-alkyl, or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members;

or

together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring elements, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹¹ and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,

- hydroxy,

- (C₁-C₄)-alkanoyloxy or

- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹², R^{12*}, R¹³ and R^{13*}

independent of one another mean

- hydrogen,

- (C₁-C₈)-alkyl, which can be substituted by

- amino,

- (C₁-C₄)-alkylamino,

- di-(C₁-C₄)-alkylamino,

- carboxy,

- hydroxy or

- (C₁-C₄)-alkoxy,

- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

- (C₆-C₁₀)-aryl, which can be substituted as described for R¹ or R^{1*},

- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

- het or

- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

it being possible in the aforementioned compounds of formula I for one or more amide groups (-CONH-) of the main chain to be replaced by a group consisting of -CH₂-NR¹⁴-, -CH₂-O-, -OCH₂-, -CH₂-CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- or by an amide group of reverse polarity (-NHCO-);

R¹⁴ stands for

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

Particularly preferred are compounds of formula I in which

Y stands for a radical of formula II or a radical of formula III;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* are defined as above, p and p* stand for 1;

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, which in the phenyl part can be substituted as described on pages 19/20,
- possibly protected mono- or di-amino-(C₁-C₁₂)-alkyl or amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl or amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, such as -2-amino-3-phenyl-propyl,
- mono-, di-, tris-, tetra-, penta- or hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl or -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,

- mono-, di-, tri- or tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyl,
- possibly protected amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₁-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylsulfonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- benzoyl, benzenesulfonyl or (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl or sulfonyl
possibly substituted by amino, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or
(C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl such as
- 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl,
- 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl or
- 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl or (C₁-C₁₀)
substituted by possibly protected amino and hydroxy, such as
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- 9-flourenylmethoxycarbonyl,
- ketohexosyl,
- ketopentosyl,
- deoxyhexoketosyl,
- dexoypentoketosyl,

- aldohexosyl,
- aldopentosyl,
- deoxyhexoaldosyl,
- deoxypentoaldosyl,
- 2-acetamido-2-deoxyhexosyl,
- lactosyl or
- maltosyl, in being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-carbonyl or -sulfonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or - sulfonyl,
- het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or -sulfonyl,

het in each case standing for

furyl, thienyl, benzothienyl, benzodioxolanyl, pyrrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolidyl, piperidyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, tetrahydrothienyl, indolyl, quinolyl or isoquinolyl,

it also being possible for these to be substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino and oxido;

R² and R^{2*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,

- (C₁-C₈)-alkyl, which is possibly substituted by up to 2 identical or different radicals from the series
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkylthio,
- (C₁-C₄)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino, or
- (C₃-C₁₀)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,

- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl and
- amino, or
- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defines as for R¹ or R^{1*},

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- methyl,

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- methyl,

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of one another mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- amino or
- carboxy;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen or
- methyl;

R⁷ means

- hydrogen,
- hydroxy or
- methyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- methyl, ethyl or n-propyl, or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a 2-azabicyclooctane skeleton;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² and R^{2*} on pages 27/28 or mean (C₁-C₈)-alkanoyloxy or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic ring systems with 5 to 7 ring members;

or together with R¹¹ or R^{11*} form a thiochroman system the sulfur atom of which can if appropriate be oxidized to sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- methyl;

R¹¹ and R^{11*} are defined as on page 24;

in the aforementioned compounds of formula I one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced as defined on page 24;

R¹⁴ stands for

- hydrogen or
- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

Also preferred are compounds of formula I in which

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

- a₁) - hydrogen,
- carboxyl,
 - (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl such as
 - methylsulfonyl,
 - tert.-butylsulfonyl,
 - isopropylsulfonyl or
 - hexadecylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
 - (C₁-C₈)-mono-, di- or tri-hydroxyalkylsulfonyl, such as
 - 2-hydroxyethylsulfonyl or
 - 2-hydroxypropylsulfonyl,
 - hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl, such as
 - 2-hydroxypropionyl,
 - 3-hydroxypropionyl,
 - 3-hydroxybutyryl or
 - 2-hydroxy-3-methylbutyryl,
 - mono-, di-, tri- or tetra-hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, such as
 - 1,2,3-trihydroxypropyl,
 - 1,2-dihydroxyethyl or
 - hydroxymethyl,
 - (C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀) alkyl, such as
 - acetoxymethyl,
 - 1,2-diacetoxyethyl,
 - 1,2,3-triacetoxyethyl,
 - (C₁-C₁₄)-alkanoyl, such as
 - n-decanoyl,

- formyl,
- acetyl,
- propionyl,
- pivaloyl,
- isovaleryl,
- isobutyryl or
- tetradecanoyl,
- amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, such as
- 3-amino-3,3-dimethyl-propionyl,
- 4-aminobutyryl,
- 5-aminopentanoyl,
- 6-aminohexanoyl or
- 12-aminododecanoyl,
- N-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, such as
- 4-N-tert.-butoxycarbonylamino-butyryl,
- 5-N-tert.-butoxycarbonylamino-pentyl or
- 6-N-tert.-butoxycarbonylamino-hexanoyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, such as
- dimethylaminoacetyl,
- (C₃-C₉)-cycloalkylcarbonyl, such as
- cyclopropylcarbonyl,
- cyclobutylcarbonyl,
- cyclopentylcarbonyl or
- cyclohexylcarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbonyl, such as
- 2-aminocyclopropylcarbonyl,

- 3-aminocyclobutylcarbonyl,
- 3-aminocyclopentylcarbonyl or
- 4-aminocyclohexylcarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cycloalkylsulfonyl, such as
- 3-aminocyclopentylsulfonyl or
- 4-aminocyclohexylsulfonyl,
- phenyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, such as
- 1-naphthylacetyl,
- phenylpropanoyl or
- phenylbutanoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, such as
- 1-naphthyloxycarbonyl or
- phenyloxycarbonyl,
- benzoyl or benzenesulfonyl, possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl, such as
- 4-chlorobenzoyl,
- 4-methylbenzoyl,
- 2-methoxycarbonylbenzoyl,
- 4-methoxybenzoyl,
- benzenesulfonyl or
- 4-methylphenylsulfonyl,
- benzylsulfonyl, benzylsulfinyl or benzylthio, possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl, such as
- 4-chlorobenzylsulfonyl,

- benzylfulfinyl or
- 4-chlorobenzylthio,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₁₂)-alkanoyl which is substituted by hydroxy, amino and possibly by phenyl or cyclohexyl, such as
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- possibly protected, amino-substituted (C₆-C₁₀)-aryl- or (C₃-C₁₀)-alkyl or (C₁-C₈)-alkyl, such as
- 2-amino-3-phenyl-propyl or
- N-tert.-butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl, such as
- methoxycarbonyl,
- ethoxycarbonyl,
- isobutoxycarbonyl or
- tert.-butoxycarbonyl,
- substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl, such as
- 2-(trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl,
- 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl or
- 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, such as
- benzyloxycarbonyl,
- 1- or 2-naphthylmethoxycarbonyl or
- 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl, such as
- 1-deoxyfructos-1-yl, 1-deoxysorbos-1-yl or 1-deoxyribulos-1-yl

- hexosyl or pentosyl, such as
- mannosyl, glucosyl or galactosyl,
- xylosyl, ribosyl or arabinosyl,
- 6-deoxyhexosyl, such as
- rhamnosyl, fucosyl or deoxyglucosyl,
- amino sugar radicals, such as
- 2-amino-2-deoxyglucosyl,
- 2-acetamido-2-deoxyglucosyl,
- 2-amino-2-deoxygalactosyl or
- 2-acetamido-2-deoxygalactosyl,
- lactosyl,
- maltosyl,

it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,

- het, such as
- 2-pyridyl,
- 4-pyridyl,
- 2-(N-oxidopyridyl) or
- 4-(N-oxidopyridyl),
- het-carbonyl or het-sulfonyl, such as
- piperidino-4-carbonyl,
- morpholino-4-carbonyl,
- pyrrolyl-2-carbonyl,
- pyridyl-3-carbonyl,
- quinolyl-2-carbonyl
- 4-tert.-butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,

- 4-amino-1-piperidylcarbonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkyl, such as
- 2-pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- 3-pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl or
- 4-pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₁-C₆)-alkanoyl or het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl, such as
- 2-pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 3-pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 4-pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- 2-pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- 3-pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl or,
- 4-pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, such as
- 2-pyridylthioacetyl,

het standing in each case for

- pyrrolyl,
- imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- pyrrolidyl,
- piperidyl,
- morpholino,
- quinolyl or
- isoquinolyl,

and also possibly being substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino;

R² and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- carboxyl,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, n-pentyl, n-hexyl,
- cyclohexyl,
- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydronaphthylmethyl,
- phenyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-tert.-butoxybenzyl,
- 4-hydroxybenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,

- (benzodioxolane-5-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 4-pyridyl,
- 4-(N-oxidopyridyl),
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)-ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- imidazole-4-yl-methyl, imidazole-1-yl-methyl,
- 2-thiazolylmethyl,
- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,
- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ether or
- 2-(methylsulfonyl) ether;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{10} and R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- hydroxy or

- amino;

R⁷ means

- hydrogen or

- methyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen or

together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclooctane skeleton;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² or R^{2*} or mean

- hydroxy,

- acetoxy,

- tert.-butoxymethyl,

- 3-guanidinopropyl,

- carbamoylmethyl, carbamoylethyl,

- carboxymethyl, carboxyethyl,

- mercaptomethyl,

- (1-mercapto-1-methyl)ethyl,

- aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl,

- N,N-dimethylamino,

- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,

- 2-benzyloxycarbonylethyl, benzyloxycarbonylmethyl,

- tert.-butylsulfonylmethyl

or

- 4-benzylcarbonylaminobutyl;

R^{11} and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy or
- acetoxy,

and in the aforementioned compounds of this invention one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced by $-CH_2NR_{14}-$ or $-CH(OH)CH_2-$;

R^{14} stands for

- hydrogen or
- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

Very particularly preferred are compounds of formula I
wherein R^1 and R^{1*}

independent of each other stand for

- a₁) - hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl, such as
- methylsulfonyl,
- tert.-butylsulfonyl,
- isopropylsulfonyl or
- hexadecylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-mono- or -dihydroxyalkylsulfonyl, such as
- 2-hydroxyethylsulfonyl or
- 2-hydroxypropylsulfonyl,
- mono-, di- or trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl, such as
- 1,2,3-trihydroxypropyl,

- 1,2-dihydroxyethyl or
- hydroxymethyl,
- (C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, such as
- methoxycarbonyl,
- ethoxycarbonyl,
- isobutoxycarbonyl or
- tert.-butoxycarbonyl,
- (C₁-C₁₄)-alkanoyl, such as
- tetradecanoyl,
- amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, such as
- 12-aminododecanoyl,
- (C₁-C₁₀)-aryloxy-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl, such as
- 1- or 2-naphthyloxyacetyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, such as
- Benzyloxycarbonyl or
- 1- or 2-naphthylacetyl,
- 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, such as
- acetoxymethyl,
- 1,2-diacetoxyethyl,
- 1,2,3-triacetoxypropyl,
- phenyl
- benzoylsulfonyl possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy, such as
- benzoylsulfonyl or
- 4-methylphenylsulfonyl,

- benzolsulfonyl, -sulfinyl or - thio possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy, such as
 - 4-chlorobenzylsulfonyl,
 - benzylsulfinyl or
 - 4-chlorobenzylthio,
 - het, such as
 - 2- or 4-pyridyl or
 - 2- or 4-(N-oxidopyridyl),
 - het-sulfonyl, such as
 - 4-tert.-butoxycarbonylamino-1-piperidylsulfonyl or
 - 4-amino-1-piperidylsulfonyl,
 - het-(C₁-C₄)-alkylsulfonyl, such as
 - 2-(4-pyridyl)-ethylsulfonyl,
 - het-(C₁-C₄)-alkanoyl, such as
 - 2-pyridylacetyl,
 - 3-pyridylacetyl,
 - 4-tert.-butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-amino-1-piperidylcarbonyl or
 - 2-quinolylcarbonyl,
 - het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, such as
 - 2-pyridylthioacetyl,
- het in each case standing for
- pyrrolyl,
 - imidazolyl,
 - pyridyl,
 - pyrimidyl,

- pyrrolidyl,
- quinolyl,
- isoquinolyl,
- piperidyl or
- morpholino,

it also being possible that this radical is substituted by one or two identical or different radicals from the group methyl, amino and (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,

- amino-(C₃-C₆)-cycloalkylcarbonyl, such as
- 2-aminocyclopropylcarbonyl,
- 3-aminocyclobutylcarbonyl,
- 3-aminocyclopentylcarbonyl,
- 4-aminocyclohexylcarbonyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyl, which is substituted by hydroxy and amino and possibly by phenyl or cyclohexyl, such as
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl-
- possibly protected amino-substituted phenyl- or cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl, such as
- 2-amino-3-phenyl-propyl or
- N-tert.-butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonylamino,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl, such as
- 1-deoxyfructos-1-yl, 1-deoxysorbos-1-yl or
- 1-deoxyribulos-1-yl,

- hexosyl or pentosyl, such as
- mannosyl, glucosyl or galactosyl, or
- xylosyl, ribosyl or arabinosyl, it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or the furanose form,

R^2 and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,
- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dimethylenedioxybenzyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl or
- 2-(4-pyridyl)ethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} AND R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- hydroxy;

R^8 and r^{8*} independent of each other are defined as on page 36,

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^9 and R^{9*} on page 36;

R^{11} and R^{11*} independent of each other are defined as on page 37,

as well as their physiologically tolerated salts.

Also preferred in particular are compounds of formula I in which
Y stands for a radical of formula III;

l means 0 or 1;

m means 1;

A, A^* , D and D^* are defined as above;

n, n^* , o, o^* , p and p^* independent of one another mean 1;

E, E^* , F, F^* , G and G^* independent of one another stand for an amino acid from
the series Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva or Npg;

R^1 and R^{1*} independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- methylsulfonyl,
- tert.-butylsulfonyl,
- tert.-butoxycarbonyl,
- 2-hydroxyethylsulfonyl,
- 1,2,3-trihydroxypropyl,
- 1,2,3-triacetoxypentyl,

Art Unit 1203

Restriction to one of the following inventions is required under 35 U.S.C. § 121:

I. Claims 1-11, 14-20, drawn to compounds, composition and method of using, classified in Class 546, subclasses of various places; class 544, various subclasses; class 514; various subclasses.

II. Claims 12, 13, drawn to a group of intermediates, classified in Class 546, subclasses of various places.

The inventions are distinct, each from the other because of the following reasons:

Inventions I and II are related as mutually exclusive species in intermediate-final product relationship. Distinctness is proven for claims in this relationship if the intermediate product is useful to make other than the final product (M.P.E.P. § 806.04(b), 3rd paragraph), and the species are patentably distinct (M.P.E.P. § 806.04(h)).

In the instant case, the intermediate product is deemed to be useful as pharmaceuticals and the inventions are deemed patentably distinct since there is nothing on this record to show them to be obvious variants. Should applicant traverse on the ground that the species are not patentably distinct, applicant should submit evidence or identify such evidence now of record showing the species to be obvious variants or clearly admit on the record that this is the case. In either instance, if the

- benzyloxycarbonyl,
- 4-methylphenylsulfonyl,
- 4-chlorobenzylthio,
- benzylsulfinyl,
- 4-chlorobenzylsulfonyl,
- hexadecylsulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- 2-amino-3-phenyl-propyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- deoxyfructos-1-yl,
- mannofuranosyl,
- 4-aminocyclohexylcarbonyl,
- 2-quinolylcarbonyl,
- 1-naphthylacetyl,
- 1-naphthyloxyacetyl,
- 1-(4-pyridyl)-ethylsulfonyl,
- 12-aminododecanoyl,
- 4-(N-oxidopyridyl),
- 4-pyridyl,
- tetradecanoyl,
- 2-pyridylacetyl,
- 4-pyridylthio-acetyl,

- phenyl,
- amino or
- tert.-butoxycarbonylamino;

R^2 and R^{2*} independent of each other mean

- hydrogen,
- 2-(4-pyridyl)ethyl,
- isopropyl,
- isobutyl,
- n-pentyl,
- benzyl,
- 3,4-methylenedioxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 2-phenylethyl or
- cyclohexylmethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} and R^{10*} mean

- hydrogen;

R^5 and R^{5*} independent of each other mean

- hydrogen or
- hydroxy;

R^8 and R^{8*} mean

- hydrogen, or together with R^9 or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3,4-diyl system;

R^9 and R^{9*} independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy,

- acetoxy,
- n-propyl,
- isopropyl,
- isobutyl,
- aminomethyl,
- 4-aminobutyl,
- hydroxymethyl,
- tert.-butoxymethyl,
- aminocarbonylmethyl,
- 2-benzyloxycarbonyl-ethyl,
- 4-benzylcarbonylamino-butyl,
- N,N'-di(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- cyclohexyl,
- cyclohexylmethyl,
- benzyl,
- 2-phenyl-ethyl,
- 4-hydroxy-benzyl,
- 4-methoxy-benzyl,
- 4-tert.-butoxy-benzyl,
- 1-naphthylmethyl,
- 2-thienylmethyl,
- 1-imidazolyl-methyl,
- 3-indolyl-methyl,
- 4-pyridylmethyl,
- 4-(N-oxidopyridyl)methyl,
- 2-methylthio-ethyl,

- 2-methylsulfonyl-ethyl,
- tert.-butylsulfonyl-methyl or
- 2-carboxyl-ethyl;

R^{11} and R^{11*} independent of each other mean

- hydrogen or
- acetoxy;

it being possible in the aforementioned compounds that one or more amide groups ($-\text{CONH}-$) of the main chain are replaced by $-\text{CH}_2\text{NH}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$; as well as their physiologically tolerated salts.

Also cited as being very preferred are compounds of formula I in which

$l = 0$;

$m = 1$;

$n + o + p = 1$;

D and D^* stand for a radical of formula VI or VI^* ;

R^1 and R^{1*} mean

- (C_1-C_{12}) -alkylsulfonyl, which can possibly be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series
- hydroxy,
- amino or
- carboxy;

R^2 and R^{2*} independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,
- cyclohexyl,

- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydroanaphthylmethyl,
- phenyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-tert.-butoxybenzyl,
- 4-hydroxybenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- (benzodioxolane-4-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- 2-thiazolylmethyl,

- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,
- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ethyl or
- 2-(methylsulfonyl)ethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{11} and R^{11*} mean

- hydrogen;

R^5 and R^{5*} mean

- hydroxy;

R^9 and R^{9*}

are defined like R^9 and R^{9*} on page 44;

as well as compounds of formula I in which

$l = 0$;

$m = 1$;

$n + o + p = 1$;

D and D^* stand for the radical of formula VII or VII*;

R^1 and R^{1*}

mean a hexosyl or pentosyl radical or a 1-deoxyhexocetosyl or 1-deoxypentoketosyl radical which is defined as above;

R^2 and R^{2*} mean

- hydrogen,
- (C_1-C_8) -alkyl,
- (C_3-C_{10}) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl or

- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl, each of which can be substituted with up to 3 identical or different radicals from (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkoxy;

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹¹ and R^{11*} mean

- hydrogen;

R⁵ and R^{5*} mean hydroxy;

R⁹ and R^{9*} are defined like R⁹ and R^{9*} on page 44.

The present invention furthermore concerns a process for the preparation of compounds of formula (I) characterized in that a fragment with terminal carboxyl group or its reactive derivative is coupled to a corresponding fragment with free amino group, for protection of other functional groups a temporarily inserted protective group(s) is split off and the compound thus obtained is, if appropriate, converted into its physiologically tolerated salt.

Fragments of a compound of formula (I) with a terminal carboxyl group have, for example, the following formulas:

D - OH (VIII)

D - E - OH (IX)

D - F - OH (X)

D - G - OH (XI)

D - E - F - OH (XII)

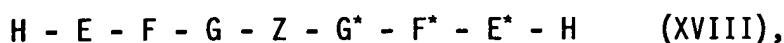
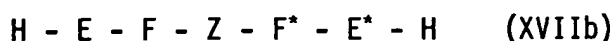
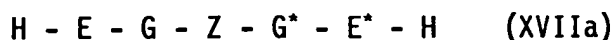
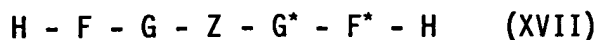
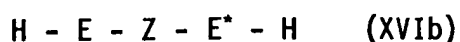
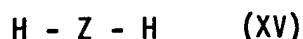
D - E - G - OH (XIII)

D - F - G - OH (XIV)

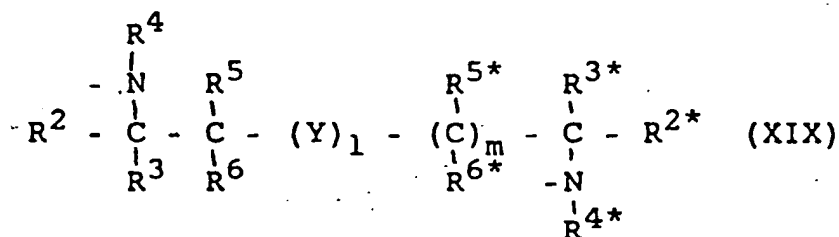
D - E - F - G - OH (XIVa)

This applied correspondingly for the radicals indicated by an asterisk.

Fragments of a compound of formula (I) with a final amino group have, for example, the following formulas:



Z standing for a radical of formula (XIX):



In case of non-symmetrical target molecules it is also possible to use fragments other than those of formulas XV to XVIII which may be protected at a terminal amino group.

Methods suitable for producing an amide bond are described, for example, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), vol. 15/2; Bodanszky, et al., Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) or Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979). Preferably the following methods are used: active ester method with N-hydroxy-succinimide, 1-hydroxybenzo-triazole or 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine as alcohol component,

coupling with a carbodiimide such as dicyclo-hexylcarbodiimide (DCC) or with n-propanephosphonic anhydride (PPA) and the mixed-anhydride method with pivaloylchloride or chloroformic ethyl ester or -isobutyl ester, or coupling with phosphonium reagents such as benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP) or uronium reagents such as 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoro-borate (TBTU).

Fragments of formula (VIII) or (VIII*) if they fall under

- a) formula (V) or (V*) are synthesized according to the general methods for the preparation of amino acids;
- b) formula (VI) or (VI*) are synthesized, for example, proceeding from the corresponding amino acids, their chirality center being preserved. Diazotizing at -20°C to 50°C in dilute mineral acids leads to α -bromocarboxylic acid or via the lactic acids to α -trifluoromethanesulfonyloxy carboxylic acid which can be reacted with a nucleophile bearing an R^1 and R^{11} or R^{1*} and R^{11*} , or are prepared, for example, proceeding from malonic esters, the alkylation of which produces mono- or di-substituted malonic esters which, after saponification by decarboxylation, are converted into the desired derivatives.
- c) Formula (VII) or (VII*) are synthesized proceeding from the corresponding α -amino acids, their chirality center being preserved. Diazotizing at -20°C to 50°C in dilute mineral acids leads to lactic acids which can be reacted with an electrophile bearing R^1 or R^{1*} .

Fragments of formulas (IX), (X), (XI), (XII) and (XIII), (XIV) and (XIVa) are synthesized according to the generally known methods for the preparation of amino acids and peptides.

Fragments of formula (XV) are synthesized proceeding from optically active α -amino acids or sugars or their derivatives. For example, for the preparation of fragments with $m = 1$, $l = 0$, $R^5 = R^{5*} = OH$ and $R^6 = R^{6*} = H$ the amino acids are converted in known manner into N-protected amino acid aldehydes (B. Castro, et al., Synthesis 1983, 676) and reductively reacted with suitable metals, metallic salts, or also electrochemically to N-protected diaminodiols. For this, for example, the N-protected aldehydes are dissolved in tetrahydro-furan and at $-30^\circ C$ to $60^\circ C$, preferably $-10^\circ C$ to $30^\circ C$ are converted into the N-protected diaminodiols by the addition of a solution of samarium(II) iodide in tetrahydrofuran.

With synthesis from sugar (derivatives) the chirality centers of the initial material are preserved or inverted. OH groups that are to be preserved are protected in suitable manner; the others are activated by reaction with, for example, a sulfonic acid chloride or according to Mitsunobu (Synthesis (1981), 1-28) and can be exchanged by nucleophiles. The desired products are obtained here in stereochemically uniform form.

Proceeding, for example, from D-mannitol the hydroxy groups of the polyol in positions 3 and 4 are protected by treatment with acetone/sulfuric acid and subsequently with aqueous acetic acid as acetonide. By reaction of the two terminal OH groups with p-toluenesulfonyl chloride/pyridine and treatment with potassium carbonate in methanol one obtains the 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol (Y. Le Merrer, et al., Tetrahedron Lett. 26 z(1985) 319-322). Treatment of the diepoxy with cuprates in, for

example, tetrahydrofuran leads to opening of the epoxides and introduction of substituents in positions 1 and 6. After activation of the hydroxy groups in positions 2 and 5 by reaction with, for example, a sulfonyl chloride both are exchanged by reaction with an azide. Reduction of the two azide groups by, for example, catalytic hydrogenation and splitting off the acetonide protective group with HCl/methanol produces the compounds of formula (XV).

Fragments of formula (XV) with $m = 1$, $l = 1$ and $Y =$ radical of formula III are obtained in such a manner that N-protected amino acid aldehydes (see above) are reacted under reductive conditions (e.g. NaBH_3CN) with a suitable amine.

Here the aldehydes are dissolved, e.g. in methanol, and reacted with, for example, sodium cyanoborohydride as reductant. Subsequent splitting off of the protective groups yields the desired building block.

Fragments of formula XV with $m = 0$, $l = 0$, $R^5 = \text{OH}$, $R^6 = \text{H}$ are obtained in such a manner that suitable nitro compounds are deprotonated with bases such as tetramethylguanidine and added to N-protected amino acid aldehydes (see above). Reduction of the nitro group with, for example, Raney nickel and splitting off the protective groups yields the compounds of formula (XV) as diastereomers which are separated as described above.

The fragments of formulas XVI, XVIa, XVIb, XVII, XVIIa, XVIIb AND XVIII are synthesized according to generally known methods for the preparation of amino acids and peptides.

In the compounds of formula I one or more amide groups can be replaced by $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, OCH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis and trans), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{COO}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})\text{CH}_2-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})_2\text{NH}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$.

Peptide analogs of this type can be prepared according to known processes, which can be found, for example, in the following literature sources:

A. F. Spatola in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and proteins" 1983 (B. Weinstein, et al. eds.) Marcel Dekker, New York, p. 267 (review article).

J. S. Morley, Trends Pharm. Sci. (1980) pp. 463-468 (review article).

D. Hudson, et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177-185, (-CH₂NH-, -CH₂CH₂-);

A. F. Spatola, et al., Life Sci. (1986) 38, 1243-1249 (-CH₂-S-);

M. M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 307-314 (-CH=CH-, cis and trans);

J. K. Whitesell, et al., Chirality 1 (1989) 89-91 (-CH=CH-, cis and trans);

R. G. Almquist, et al., J. Med. Chem. (1980) 23, 1392-1398 (-COCH₂-);

C. Jennings-White, et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH₂-);

M. Szelke, et al., EP-A-45665 (1982), CA: 97: 39405 (-CH(OH)CH₂-);

M. W. Holladay, et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401-4404 (-CH(OH)CH₂-);

V. J. Hruby, Life Sci. (1982) 31, 189-199 (-CH₂-S-);

N. E. Jacobsen, P. A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654-657 (-P(O)(OR)NH-).

The preliminary and subsequent operations such as introduction and splitting off of protective groups are known from literature and are described in, for example, T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981). Salts of compounds of formula I with salt-forming groups are produced in known manner in that, for example, a compound of formula I with a basic group is reacted with a stoichiometric amount of a

suitable acid, or compounds of formula I with an acid group are reacted with a stoichiometric amount of a suitable base. Stereoisomer mixtures, especially diastereomer mixtures, possibly produced in the synthesis of compounds of formula I, can be separated in known manner by fractionated crystallization or through chromatography.

The compounds of formula I according to the invention exhibit enzyme-inhibiting properties. In particular, they inhibit the action of retroviral aspartyl proteases such as those of the HIV proteases. Their enzyme-inhibiting effect, which lies in the milli- to subnano-molar range, can be determined as follows.

Test principle:

Among others, the heptapeptide H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P. L. Darke, et al., Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297-303) has been used as substrate of the HIV protease. The HIV protease splits the substrate between the second Phe and Pro.

Surprisingly, it has now been found that substitution of proline by 5-oxaproline in this sequence leads to a substrate which can be split by the HIV protease considerably faster and thus permits a faster analysis with lesser enzyme requirement.

General instructions for the testing of inhibitors of HIV proteases

a) Preparation of the substrate solution:

2 mg H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH = 5-oxaproline) are dissolved in 1 ml MGTE-15 buffer (possible use of ultrasound) and then filtered via a sterile filter (0.45 μ m).

b) Preparation of the inhibitor solution:

Of the inhibitor, 2.5 times the desired molarity per ml solution are weighed and dissolved with DMSO (10% of the final volume). The solution is diluted with MGTE-15 buffer up to the final volume and filtered via sterile filter (0.45 μ m).

c) Preparation of the protease solution:

5 μ l of the HIV protease solution are diluted as needed with MGTE25 buffer.

d) Test performance:

10 μ l of the substrate solution are pipetted into each test tube (16 x 100) with screw-cap. For the blind test 10 μ l MGTE15 buffer containing 10% DMSO are pipetted. 10 μ l each of the inhibitor solutions are added to the remaining test tubes. The solutions are incubated for 5-10 minutes at 37°C and 5 μ l of the protease solution are then added to each sample. After 2 hours of reaction at 37°C 10 or 20 μ l (depending on the sensitivity of the HPLC equipment) are pipetted off from each sample, poured into microvials and diluted with 120 μ l of the HPLC mobile solvent.

e) Conditions for the HPLC analysis:

Mobile solvent system: 80% 0.1 M phosphoric acid pH 2.5
20% (w/w) acetonitrile

column: Merck LICHROSORB RP18 (5 μ m) 250x4

flow: 1 ml/min

temperature of the column: 42°C

detector parameters: 215 nm, 0.08 AUF, 18.2°C

analysis time: 11 minutes

retention time of the substrate: 8.1 minutes

retention time of the N-terminal tetrapeptide: 3.9 minutes.

f) Solvents needed:

1) MGTE15 buffer:

20 mmol morpholinoethane sulfonic acid (MES)

15% (w/v) glycerol

0.1% (v/v) Triton X 100

5 mmol EDTA

0.5 M NaCl

1 mmol phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF)

2) MGTE25 buffer:

composition similar to MGTE15 buffer with following deviation:

25% (w/v) glycerol,

additionally 1 mmol dithiothreitol (DTT)

MES, EDTA, NaCl, DTT and PMSF are weighed into an Erlenmeyer flask, dissolved in a little water and the pH is adjusted to 6. The corresponding amount of glycerol is weighed into a measuring flask and Triton® X 100 is pipetted thereto. The aqueous solution is transferred to the measuring flask and the flask is filled with water.

3) HPLC solvent:

A 0.1 M solution is prepared from ortho-phosphoric acid (FLUKA puriss. p.a.). With triethylamine (FLUKA puriss. p.a.) this solution is adjusted precisely to pH 2.5. The weight of the solution is determined and the appropriate weighed amount of acetonitrile (escape!) is added. Mix well and degas about 5 minutes with helium 5.0.

g) Evaluation:

Under the conditions selected here the heptapeptides separate from the N-terminal tetrapeptide resulting from enzymatic splitting. The % content of the tetrapeptide peak with reference to sum tetrapeptide + heptapeptide corresponds to the splitting rate. The subsequent IC_{50} values indicate at which inhibitor concentration the splitting rate is halved.

Example no.	IC ₅₀	Example no.	IC ₅₀
1	10 nm	18	1.2 nm
5	3.6 nm	19	0.7 nm
6	8.8 nm	21	220 nm
7	18 nm	25	18 μm
8	30 μm	28	3 μm
10	17 nm	30	30 nm
11	0.8 nm	33	20 μm
13	1.3 nm	39	1.3 nm
14	1.0 nm	40	13 nm
15	400 nm	43	1.0 nm
16	0.85 nm	45	1.5 μm
17	0.85 nm	48	80 μm

Example no.	IC ₅₀	Example No.	IC ₅₀
49	1.2 nm	104	24 nm
50	45 nm	105	19 nm
51	0.8 nm	106	85 nm
52	3.2 nm	107	8.5 nm
53	4.0 nm	108	280 nm
54	260 nm	109	5.0 nm
55	1.3 nm	110	1.0 nm
58	49 nm	113	40 nm
59	47 nm	115	2.2 μ m
61	400 nm	116	1.7 nm
63	6.5 nm	117	19 nm
65	1.8 nm	118	1.2 nm
72	30 nm	119	10 μ m
74	1.7 nm	120	2.0 nm
75	19 nm	121	22 nm
76	0.29 nm	123	32 nm
77	9.2 nm	124	11 nm
78	1.8 nm	125	0.75 nm
80	28 nm	127	46 nm
82	9 nm	131	40 μ m
83	10 nm	132	20 μ m
84	110 nm	142	140 nm
85	1.9 nm	143	2.2 nm
86	2.2 nm	145	95 nm
87	1.6 nm	146	100 nm
88	1 μ m	148	36 nm
89	1.8 nm	149	360 nm
90	2.2 nm	150	95 nm
91	1.3 nm	151	4 nm
93	22 nm	152	1 nm
94	6.5 nm	154	1 nm
95	380 nm	155	10 nm
97	36 nm	156	30 nm
98	1 μ m		
99	15 nm		
100	400 nm		
101	1.4 nm		
102	38 nm		

The target peptide was built up in steps with a peptide synthesizer Model 430 A by the firm of Applied Biosystems using the Fmoc method on a p-benzyloxybenzylalcohol resin esterified with Fmoc-Ile-OH from the firm of Novabiochem (charge about 0.5 mmol/g resin). 1 g of the resin was used and the synthesis was carried out with the aid of synthesis program modified for the Fmoc method.

The following amino acid derivatives are used: Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt, Fmoc-Asn-OH and Fmoc-Ser(tBu)-OObt. For the synthesis of Fmoc-Opr-OH, H-Opr-OtBu was synthesized according to the method of Vasella, et al. (J. C. S. Chem. Comm. 1981, 97-98) and reacted with Fmoc-OSu in dioxane/water (1:1) in the presence of NaHCO_3 . The subsequent splitting of the tert.-butylester with trifluoroacetic acid produces Fmoc-Opr-OH.

In each case 1 mmol of the amino acid derivatives with free carboxyl group together with 0.95 mmol HOObt was weighed into the cartridges of the synthesizer. The preactivation of these amino acids was accomplished directly in the cartridges by dissolving in 4 ml DMF and addition of 2 ml of a 0.55 molar solution of diisopropylcarbodiimide in DMF. The HOObt esters of the other amino acids were dissolved in 6 ml NMP and then like the in situ preactivated amino acids were coupled to the resin previously deblocked with 20% piperidine in DMF. At the conclusion of the synthesis the peptide was then split off from the resin with simultaneous removal of the lateral-chain protective groups using thioanisole and ethanedithiol as cation trap. The residue obtained after withdrawing the trifluoroacetic acid was digested several times with acetic ester and centrifuged.

The remaining residue was chromatographed on an alkylated dextran gel with 10% acetic acid. The fraction containing the pure peptide was combined and freeze-dried.

Mass spectrum (FAB): 854 ($M + H^+$)

Amino acid analysis Asp: 0.98; Ser: 0.80; Glu: 1.00; Ile: 1.05; Phe: 2.10; NH_3 : 1.76.

The invention also concerns the use of the compounds of formula I as drugs and pharmaceutical preparations that contain these compounds. Use in primates, especially humans, is preferred.

Pharmaceutical preparations contain an effective amount of the effective substance according to formula I together with an inorganic or organic pharmaceutically usable carrier substance. Application can be intranasal, intravenous, subcutaneous or peroral. Dosing of the effective substance depends on the homoiotherm species, the body weight, age and on the type of application.

The pharmaceutical preparations of the present invention are produced in known dissolving, mixing, granulating or coating processes.

For an oral application form the active compounds are mixed with the usual additives such as carrier substances, stabilizers or inert diluents, and brought into suitable administration forms such as tablets, coated pills, insert capsules, aqueous, alcoholic or oily suspensions or aqueous, alcoholic or oily solutions. As inert carriers it is possible to use, for example, gum arabic, magnesia, magnesium carbonate, potassium phosphate, lactose, glucose, magnesium stearyl fumarate or starch, especially corn starch. The preparation can be accomplished as dry or moist granulate. Oleaginous carriers can be, for example, animal or vegetable oils such as sunflower oil or cod-liver oil.

For subcutaneous or intravenous application the active compounds or their physiologically tolerated salts with, if desired, the usual substances such as solution mediators, emulsifiers or other adjuvants are brought into solution, suspensions or emulsions. Possible solvents are, for example, water, physiological saline solutions or alcohols such as ethanol, propanediol or glycerol, also sugar solutions such as glucose or mannitol solutions or also a mixture of the various solvents cited.

Likewise possible is the use of injectable delayed-release preparations. As drug forms it is possible to use, for example, oleaginous crystal suspensions, microcapsules, rods or implants. The latter two can be of tissue-compatible polymers, especially biodegradable polymers such as those on the basis of polylactic acid-polyglycolic acid copolymers or human albumin.

List of abbreviations used:

Chg: cyclohexylglycyl

Boc: tert.-butoxycarbonyl

D: doublet

TLC: thin-layer chromatography

DCC: dicyclohexylcarbodiimide

DCM: dichloromethane

DMF: dimethylformamide

DMAP: 4-dimethylaminopyridine

DMSO: dimethyl sulfoxide

EDAC: 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride

EA: ethyl acetate

FAB: fast atom bombardment

HOBt: hydroxybenzotriazole

i. vac.: in a vacuum

m: multiplet

M: molecular peak

NEM: N-ethylmorpholine

Npg: neopentylglycyl

MS: mass spectroscopy

PPA: n-propylphosphonic anhydride

RT: room temperature

s: singlet

m.p.: melting point

t: triplet

Tbg: tert.-butylglycyl

TBTU: 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate

THF: tetrahydrofuran

Thia: 2-thienylalanyl

Z: benzyloxycarbonyl

The other abbreviations used for amino acids correspond to the three-letter code customary in peptide chemistry (as described, for example, in Eur. J. Biochem. 138 (1984), 9-37. Unless expressly stated otherwise, an amino acid of the L configuration is always involved.

The following examples serve to explain the present invention without restricting it.

Example 1

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

100 mg N,N'-bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride together with 111 mg N-tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanine, 0.57 ml NEM and 60 mg HOBt were dissolved in 1.5 ml DMF. After addition of 85 mg EDAC at 0°C the solution was stirred further for 1 h at 0°C and then overnight at RT. The solvent was spun off i. vac., the residue was taken up in EA and extracted with saturated KHCO_3 -10% KHSO_4 solution and water. The organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was recrystallized from ethanol-water. The yield was 92 mg.

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 975, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.72 (d, 6 Hz, 6H); 0.75 (d, 6Hz, 6H); 1.29 (s, 18H); 1.86 (m, 2H); 2.60-2.96 (m, 8H); 3.30 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.68 (m, 2H); 7.03 (d, 9Hz, 2H); 7.05-7.30 (m, 22H); 7.53 (d, 9Hz, 2H).

Example 2

N,N'-bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol-dihydrochloride

220 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol in 10 ml of an approximately 3N solution of HCl in dioxane/methanol 1/1 were stirred for 1 h at RT. The volatile components of the solution were removed i. vac. and drying was accomplished in a high vacuum. The substance was used in the next step without further refining.

Yield: 184 mg

MS (FAB): 499 (M + H)⁺, 481, 463

Example 2a

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol

136 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol with 0.54 ml NEM and 260 mg N-tert.-butoxycarbonyl-L-valine were dissolved in 2 ml dry EA. At -10°C 0.97 ml of a 50% PPA solution in EA were added. The solution was stirred for 1 h at 0°C and then overnight at RT. The solution was diluted with EA and extracted with saturated NaHCO₃, 10% KHSO₄ solution and water. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, concentrated and the residue was refined by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 97/3).

The yield was: 230 mg

MS (FAB): 739 (M + H)⁺, 681, 639, 569, 539

Example 2b

2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol

2.3 g 2S,5S-diazido-1,6-diphenyl-1,6-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol were dissolved in 50 ml methanol and hydrogenated with about 0.2 g palladium on carbon (10%) for 2 h under normal pressure. The catalyst was filtered off and after concentration of the solution the residue was chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 99/1).

Yield: 1.33 g

MS (FAB): 341 (M + H)⁺

NMR (270 MHz; DMSO d_6): 1.29 (m, 4H), 1.37 (s, 6H); 2.71 (dd, 12Hz, 5 Hz, 2H); 2.87 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.95 (s, 2H); 7.12-7.33 (m, 10H)

Example 2c

2S,5S-diazido-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol

8.5 g 2R,5R-di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3S,4S-diol were dissolved in 300 ml DMF and heated with about 9.2 g NaN_3 and 6.3 g 18-Krone-6 for 4 h at 50°C. Most of the solvent was spun off i. vac., the residue was taken up in ether and extracted with aqueous NaHCO_3 solution. After washing with water the solution was dried and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (toluene/n-heptane 2/5 to 2/3).

Yield: 2.37 g

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 1.48 (s, 6H); 2.92-3.12 (m, 4H); 3.74 (dd, 10 Hz, 5 Hz, 2H); 4.15 (s, 2H); 7.21-7.39 (m, 10H)

Example 2d

2R,5R-di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3S,4S-diol

5.6 g 2R,5R-dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R,4R-diol together with 7.9 g DMAP were dissolved in 300 ml chloroform. 14.5 g p-nitrobenzenesulfonyl chloride were added at RT and the solution was stirred for 3 h at 50°C. Methylene chloride was added and the solution was extracted with bicarbonate, KHSO_4 and NaCl solution. After drying of the organic phase it was concentrated.

Yield: 11.8 g

MS (FAB): 713 (M + H)⁺, 697, 510

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 1.42 (s, 6H); 2.87 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3.11 (dd, 15Hz, 3Hz, 2H); 4.41 (s, 2H), 5.07 (dm, 9Hz, 2H), 6.95-7.11 (m, 10H); 7.73 (d, 9Hz, 4H); 8.18 (d, 9Hz, 4H)

Example 2e

2R,5R-dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol

Under argon, 1.12 g 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R-4R-diol (Y. Le Merrer, A. Dureault, C. Gravier, D. Languin and J. C. Depezay, Tetrahedron Lett. 26 (1985) 319-322) were added at -78°C to a solution of 36 mmol $(\text{C}_6\text{-H}_5)_2\text{CuLi}$ in 60 ml dry ether. The cold bath was removed and the solution was permitted to warm to RT with stirring. 250 ml EA were added to the solution and it was extracted three times with a mixture of 25% ammonia and ammonium chloride. The EA phase was washed with NaCl solution, dried and concentrated. The residue was refined over silica gel (dichloro-methane/EA 97/3 to 90/10).

Yield: 1.86 g

MS (FAB): 343 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 327, 285, 267

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 1.39 (s, 6H); 2.58 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H), 3.43 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.83 (m, 2H), 5.05 (d, 6Hz, 2H); 7.14-7.32 (m, 10H)

Synthesis analogous to example 2 from example 11

MS (FAB, LiI): 761 ($\text{M} + \text{Li}$)⁺, 755 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 737

Examples 3-5

3) N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

- 4) N,N-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol
- 5) N,N-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

17 g tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalaninal were dissolved in 500 ml THF and cooled under argon to 0°C. Over about 20 min 1 l of 0.1 molar SmI_2 solution in THF were added and the solution was stirred for 30 min at RT. The solution was acidified to pH 1-2 with 0.1 N aqueous HCl. The solution was diluted with EA, the organic phase was separated and extracted with 0.1 N HCl, twice with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and twice with water. After drying over MgSO_4 the solution was concentrated and chromatographed over silica gel (EA/petroleum ether 1/2).

The fraction containing the 3R,4R isomer was recrystallized from ethanol/water.

Through crystallization from dichloromethane/isopropyl ether/heptane it was possible to derive the 3S,4S isomer from the fraction containing the 3S,4S and the 3R,4S isomer. To obtain the 3R,4S isomer the mother liquor was chromatographed on RP18 silica gel (acetonitrile/water 4/6).

Yields: 1.61 g 3R,4R isomer
1.00 g 3S,4S isomer
0.71 g 3R,4S isomer

Rf values: silica gel, EA/hexane 1/2
0.18 3R,4R isomer
0.41 3S,4S isomer
0.39 3R,4S isomer

MS (FAB): 501 (M + H)⁺, 401, 345, 327, 301 3R,4R isomer 501 (M + H)⁺, 401, 345, 327, 301, 3S,4S isomer 501 (M + H)⁺, 401, 345, 327 3R,4S isomer

¹ H-NMR (270 Mhz, DMSO <D ₆ >):			
	3R,4R isomer	3S,4S isomer	3R,4S isomer
N-H	6.16; (d; 2H)	6.60 (d, 2H)	6.31 (d, 1H) 6.28 (d, 1H)
O-H	4.43 (m, 2H)	4.57 (d, 7Hz, 2H)	4.62 (s, 4Hz, 1H) 4.94 (d, 6Hz, 1H)
H ³ , H ⁴	4.12 (m, 2H)	3.71 (m, 2H)	3.91-4.12 (m, 2H)
H ² , H ⁵	3.24 (m, 2H)	3.42 (m, 2H)	3.27-3.46 (m, 2H)
CH ₂	2.54-2.80 (m, 2H)	3.04 (dd, 14Hz, 4Hz, 1H) 2.63 (dd, 14Hz, 9Hz, 1H)	2.62-2.83 (m, 2H)
C(CH ₃) ₃	1.30 (s, 18H)	1.30 (s, 18H)	1.32 (s, 9H) 1.24 (s, 9H)
Ar-H	7.08-7.27 (m, 10H)	7.11-7.29 (m, 10H)	7.08-7.32 (m, 10H)

The correlation of the absolute stereochemistry is found for the 3R,4S isomer from twice the signal set; the differentiation between the 3R,4R and the 3S,4S isomers, by comparison with synthetic reference material proceeding from D-mannitol (see example 3.1). Evaluation of coupling constants after splitting of the tert.-butoxycarbonyl groups and conversion of the isomers with phosgene into double 2-oxazolidinone thus yielded consistent results.

Example 3.1

Correlation of the absolute stereochemistry of the isomers from examples 3-5. N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S-5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

140 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropylidene-hexane-3R<4R-diol were dissolved in a mixture of 5 ml 1N HCl in methanol and 5 ml 5N HCl in dioxane and stirred for 4 h at RT. The volatile components were removed i. vac. The residue was dried in a high vacuum and the 2S,5S-diamino-1,6-

diphenyl-hexane-3R,4R-diol-dihydrochloride (MS (FAB): 301 (M + H)⁺ of the free base) obtained was used directly in the next reaction.

45 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol-dihydrochloride were dissolved in 5 ml dry dichloromethane and together with 40 μ l triethylamine and 75 mg pyrocarboxylic-di-tert.-butyl ester stirred for 3 h at RT. The solution was diluted with dichloromethane and extracted with KHSO₄, NaHCO₃ and NaCl solutions. After drying over anhydrous Na₂SO₄ the solution was concentrated and purified over silica gel (acetonitrile/DCM 1/8).

Yield: 23 mg

MS (FAB) 501 (M + H)⁺, 401, 345, 327, 301

The compound was identical to the most polar isomer from examples 3-5.

Example 6

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

38 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol were treated for 30 min with 5N HCl in dioxane. The volatile components were removed i. vac., and the residue was dried. The N,N'-bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol-dihydrochloride thus obtained was dissolved with 40 mg tert.-butoxycarbonyl-phenylalanine, 22 mg HOBt and 51 mg TBTU in 1 ml dry DMF. 60 μ l ethyldiisopropylamine were added and the solution was stirred for 15 min at RT. The DMF was spun off, the residue was taken up in EA and extracted with KHSO₄, NaHCO₃ solutions and water. After drying over MgSO₄ the solution was concentrated, the substance crystallizing out. The precipitate was filtered off, washed with ether, and a yield of 30 mg was obtained.

MS (FAB): 1015 (M + Na)⁺, 993 (M + H)⁺, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.79 (m, 12H); 1.28 (s, 18H); 1.85 (m, 2H); 2.68-2.82 (m, 4H); 2.85-3.03 (m, 4H); 3.37 (m, 2H); 4.00-4.13 (m, 4H); 4.21 (m, 2H); 4.66 (d, 7Hz, 2H); 7.03 (d, 7Hz, 2H); 7.05-7.34 (m, 20H); 7.62 (d, 7Hz, 2H); 7.68 (d, 8Hz, 2H)

Example 7

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

Synthesis analogous to example 6 from N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

MS (FAB): 1015 (M + Na)⁺, 993 (M + H)⁺, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.68-0.85 (m, 12H); 1.28 (s, 9H); 1.30 (s, 9H); 1.75-2.03 (m, 2H); approx. 2.5-3.30 (m, 8H); approx. 3.3-3.51 (m, 2H); 4.05-4.30 (m, 5H); 4.43 (m, 1H); 4.74 (d, 4Hz, 1H); 5.32 (d, 7Hz, 1H); 6.93-7.35 (m, 22H); 7.61 (d, 8Hz, 1H); 7.67 (d, 7Hz, 1H); 7.85 (d, 8Hz, 1H); 7.92 (d, 7Hz, 1H)

Example 8

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

164 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol were treated for 1.5 h at RT with 10 ml 5N HCl in dioxane. The volatile components were removed i. vac., the residue was dried. The 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride thus obtained was dissolved in 15 ml dry DMF together with 178 mg tert.-butoxycarbonyl-L-valine

and 0.56 ml NEM. At -5°C 0.53 ml of a 50% solution of PPA in EA were added, the solution was stirred for 1 h at 0°C and overnight at RT. The solvent was spun off, the residue was taken up in EA and extracted with NaHCO₃, KHSO₄ solutions and water. After drying over Na₂SO₄ the solution was concentrated in a vacuum. The product crystallized out with treatment of the residue with diethyl ether. It was recrystallized from ethanol/water.

Yield: 59 mg

MS (FAB): 699 (M + H)⁺, 599, 499

Example 9

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

Synthesis analogous to example 8 from N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

MS (FAB): 699 (M + H)⁺, 599, 499

Example 10

N,N'-bis-(L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol tetrahydrochloride

Synthesis analogous to example 2 from example 11

MS (FAB, LiI): 761 (M + Li)⁺, 755 (M + H)⁺, 737

Example 11

N,N'-bis-(Nα-<tert.-butoxycarbonyl>-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

36 mg N,N-bis(<N ω -benzyloxycarbonyl-N α -tert.-butoxycarbonyl>-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R diol (synthesis analogous to example 1 from N ω -benzyloxycarbonyl-N α -tert.-butoxycarbonyl-L-lysine and N,N'-bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride) were hydrogenated in methanol with palladium on activated charcoal as catalyst. The pH value was kept at about 3-4 with a solution of HCl in methanol. After filtering off the catalyst and concentrating, 26 mg of product were obtained.

MS (FAB, LiI): 961 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.75 (d, 5Hz, 6H); 0.78 (d, 5Hz, 6H); c. 1.13-1.60 (m, c. 12H); 1.38 (s, 18H); 1.88 (m, 2H); c. 2.50-2.68 (m, 2H); 2.72-2.94 (m, 6H); 3.72 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.37 (m, 2H); 4.41-4.55 (m, 4H); 4.72 (m, 2H); 6.76 (m, 2H); 7.05-7.23 (m, 16H); 7.66 (d, 8Hz 2H); 8.15 (d, 9Hz, 2H)

Example 12

N,N'-bis-(N α -<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl>-L-lysyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 11.

MS (FAB): 1051 (M + H)⁺, 951

Example 13

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

57 mg N,N'-bis-(L-valyl)-2S<5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R<4R-diol dihydrochloride, 95 mg (2S-(1,1-dimethylethylsulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-

propionic acid (J. Med. Chem. 31, 1839 (1988), 41 mg HOBt and 96 mg TBTU were dissolved in 1 ml dry DMF. 0.11 ml N-ethyldiisopropylamine were added at RT and the solution was stirred for 1 h. The solvent was spun off, the residue was taken up with 30 ml EA and extracted with bisulfate and bicarbonate solutions and water. After drying over Na₂SO₄ the solution was concentrated and the substance was purified by chromatography on silica gel (DCM/methanol 97/3).

Yield: 31 mg.

MS (FAB): 1153 (M + Na)⁺, 1131 (M + H)⁺, 716

NMR (270 MHz, DMSO *d*₆): 0.69 (d, 7Hz, 6H); 0.76 (d, 7Hz, 6H); 1.10 (s, 18H); 1.86 (m, 2H); 2.63-2.87 (m, 6H); 3.08 (m, 2H); c. 3.25-3.44 (m, c. 2H); 3.52-3.63 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 7.32 (d, 8 Hz, 2H); 7.38-7.48 (m, 4H); 7.47-7.62 (m, 4H); 7.81 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.12-8.25 (m, 4H)

Example 14

N,N'-bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16

MS (FAB, LiI): 973 (M + Li)⁺, 967 (M + H)⁺

Example 15

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(O-tert.-butyl-seryl)-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

52 mg N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride together with 18 mg HOBt, 15.3 µl NEM and 35 mg O-tert.-butyl-N-tert.-butoxycarbonyl-L-serine were dissolved in 1 ml dry

DMF and 25.3 mg EDAC were added at 0°C. The solution was stirred for 1 h at 0°C and overnight at RT. The solvent was spun off, the residue was taken up in EA and extracted with bisulfate solution, bicarbonate solution and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel.

Yield: 28 mg.

MS (FAB): 1301 (M + Na)⁺, 1279 (M + H)⁺, 1261, 1179, 1079.

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.78 (d, 7Hz, 6H); 0.81 (d, 7Hz, 6H); 1.06 (s, 18H); 1.38 (s, 18H); 1.82 (m, 2H); 2.61-2.98 (m, 8H); 3.15-3.45 (m, c. 6H); 3.92 (m, 2H); 4.11 (dd, 8Hz, 6Hz; 2H), 4.47 (m; 2H); 4.63 (m; 4H), 6.58 (d, 8 Hz; 2H), 7.04-7.25 (m; 20H), 7.46 (d, 9Hz; 2H), 7.77 (d, 8Hz; 2H), 7.83 (d, 8Hz; 2H).

Example 16

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

100 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol (example 1) were treated for 30 min at RT with a mixture of 2 ml 5N HCl in dioxane and 1 ml HCl in methanol. The volatile components were removed i. vac., the residue was washed with ether and the substance was dried in a high vacuum.

Yield: 59 mg

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775.

Example 17

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775.

Example 18

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M + H)⁺, 775

Example 19

N,N'-bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 14

MS (FAB): 967 (M + H)⁺

Example 20

N,N'-bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 14

MS (FAB): 967 (M + H)⁺

Example 21

Bis-(N-(1-phenylalanyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amine-trihydrochloride

Synthesis analogous to example 22

MS (FAB): 776 (M + H)⁺

Example 22

Bis-(N-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl) amine

Synthesis analogous to example 6 from example 23

MS (FAB, LiI): 982 (M + Li)⁺, 976 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.81 (m, 12H); 1.29 (s, 18H); 1.89 (m, 2H); c. 2.45-2.98 (m, c. 12H); 3.97 (m, 2H); 4.05-4.25 (m, 4H); 7.03 (d, 9Hz, 2H); 7.10-7.31 (m, 20H); 7.65 (d, 8Hz, 2H); 7.84 (d, 8Hz, 2H)

Example 23

Bis-(N-(L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amine trihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from example 24

MS (FAB): 482 (M + H)⁺

Example 24

Bis-(N-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl) amine

Synthesis analogous to example 16 from example 25.

MS (FAB): 682 (M + H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.73 (d, 6Hz, 6H); 0.77 (d, 6Hz, 6H); 1.38 (s, 18H); 1.65 (s, 18H); 1.82 (m, 2H); 2.42-c. 2.53 (m, c. 4H); 2.64 (dd, 14Hz,

8Hz, 2H); 2.84 (dd, 14Hz, 6Hz, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 6.50 (d, 9Hz, 2H); 7.12-7.28 (m, 10H); 7.62 (d, 8Hz, 2H)

Example 25

Bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-phenylpropyl)-amine hydrochloride

9.6 g tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalaninal together with 30.5 g NH_4OAc and 1.7 g NaBH_3CN were dissolved in 300 ml methanol and stirred for 6 h at RT. The solution was acidified with HCl to pH < 2. The product precipitates. It was digested with diethyl ether and water, dried in a high vacuum, and a yield of 3.1 g was obtained.

MS (FAB): -484 (M + H)⁺, 428, 372.

NMR (270 MHz; DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 1.33 (s, 18H); 2.55-2.90 (m; 8H), 3.82 (m; 2H), 6.75 (m; 2H), 7.12-7.325 (m; 10H).

Example 26

N,N'-bis-(5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 643 (M + H)⁺, 625.

NMR (270 MHz; DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 0.92 (m; 12H), 1.43 (m; 4H), 1.60 (m; 4H), 1.74 (m; 2H), 2.15 (m, 2H), 2.26 (m; 2H), 2.72 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H), 2.93 (m; 2H), 3.12 (dm; 2H), 3.44 (m; 4H), 4.03 (m; 2H), c. 4.85 (m; c. 4H), 7.13-7.38 (m; 20H), 7.82 (m; 6H), 8.13 (d, 9Hz; 2H).

Example 26a

N,N'-bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)oxy-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

88.5 mg N,N'-bis-(tert.-butyloxycarbonyl-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol were treated with 2 ml 5N HCl in dioxane for 30 min at RT. The volatile components were removed i. vac. and the residue was dried in a high vacuum. The 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,5S-diol dihydrochloride obtained was dissolved in 5 ml dry DMF together with 211 mg N-tert.-butyloxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-oxy-octanoic acid (synthesis from (5S)-5-((1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methylbutyl > dihydrofuran-2(3H)-on (A. H. Fray, et al., J Org. Chem. 51 (1986), 4828-4833) analogous to the preparation of 5-(t-Boc-amino)-4-((tert.-butyldimethylsilyl)-oxy)-6-(phenylmethyl)-hexanoic acid (B. E. Evans, et al., J. Org. Chem. 50 (1985), 4615-4625)), 72 mg HOBt and 28.5 μ l NEM. At 0°C 101 mg EDAC were added. The solution was stirred 1 h at 0°C, then overnight at RT. The solvent was spun off, the residue was taken up in EA and extracted with KHSO₄ solution, NaHCO₃ solution and NaCl solution. After drying of the organic phase it was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (DCM/acetonitrile 5/1).

Yield: 129 mg

MS (FAB): 1093 (M + H)⁺, 1071 (M + H)⁺, 971, 871.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.02 (s; 6H), 0.08 (s; 6H), 0.77-0.93 (m; 30H), c. 1.1-1.4 (m; c. 6H), 1.45-1.63 (m; 4H), 1.91 (m; 2H), 2.02-2.16 (m; 2H), 2.67 (dd, 11Hz, 14Hz; 2H), 3.36 (m; 2H), 3.42-3.56 (m; 4H), 3.95 (m; 2H), 4.81 (d, 6Hz; 2H), 6.44 (d, 8Hz; 2H), 7.08-7.30 (m; 10H), 7.79 (d, 9Hz; 1H).

Example 27

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octane-4R,5R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octane-4R,5R-diol tetrahydrochloride.

NMR (270 MHz, DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 0.85 (d, 6Hz, 12H); 1.20 (s, 18H); 1.66 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); c. 2.48 (m, 4H); 2.98 (m, 2H); c. 3.31 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.30 (m, 2H); 4.68 (m, 2H); 7.01 (d, 8Hz, 2H); 7.10-7.30 (m, 14H); 7.62 (d, 8Hz, 2H); 7.74 (d, 8Hz, 2H); 8.43 (d, 4.8 Hz, 4H)

MS (FAB): 1023 (M + H)⁺, 923, 823.

Example 27a

3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)octane-4R,5R-diol tetrahydro-chloride

Synthesis analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e proceeding from 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and 4-picolyllithium.

NMR (270 MHz, DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 1.87-2.20 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.29 (m, 2H); 3.84 (d, 6Hz, 2H); c. 3.3-4.5 (br, c. 4H); 8.07 (d, 7Hz, 4H); 8.18 (m, 6H); 8.88 (d, 7Hz, 4H).

MS (FAB): 331 (M + H)⁺

Example 28

N,N'-bis-(2S-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amino-3-methyl-butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol tetrahydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 765 (M + H)⁺

Example 29

N,N'-bis-(2S-<2S-tert.-butoxycarbonylamino-3-phenyl-propyl>-amino-3-methyl-butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

From 50 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,5S-diol the protective groups were removed analogous to example 8. The resultant 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,5S-diol dihydrochloride was dissolved in 5 ml dry DMF together with 70 mg 2S-(2S-tert.-butoxycarbonyl-amino-3-phenyl-propyl)-amino-3-methyl-butyric acid (synthesis by reductive coupling of tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalaninal and L-valine methyl ester hydrochloride with NaBH₃CN <R, F. Borch, et al., J. Am. Chem. Soc. 93 (1971), 2897-2904> followed by customary methyl ester splitting), 41 mg HOBT and 12.6 µg NEM. 57 mg EDAC were added at 0°C. The solution was stirred for 1 h at 0°C and overnight at RT. The DMF was removed i. vac., the residue was taken up in DCM and washed with KHSO₄, NaHCO₃ and NaCl solutions. After drying and concentrating, the residue was triturated with diethyl ether.

Yield: 33 mg

MS (FAB): 965 (M + H)⁺, 865, 765

NMR (270 MHz; DMSO <D₆>): 0.74 (d, 7Hz, 6H); 0.78 (d, 6Hz, 6H); 1.33 (s, 18H); 1.63 (m, 2H); 1.94-2.16 (m, 4H); c. 2.5 (m, c. 4H); 2.64 (m, 2H); 2.81 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 3.13 (dm, 14Hz, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.90 (m, 2H); 6.58 (d, 9Hz, 2H); 7.05-7.30 (m, 20H); 7.85 (d, 8Hz, 2H)

Example 30

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Example 31

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Example 32

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M + H)⁺

Example 33

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.48 (d, 7Hz, 6H); 0.54 (d, 6Hz, 6H); 1.25 (s, 18H); 1.70 (m, 2H); 2.60 (t, 13Hz, 2H); 2.74 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H); 2.96 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); 3.13 (dm, 14Hz, 2H); 3.39 (m, 2H); 4.02-4.25 (m, 6H); 4.88 (d, 4Hz, 2H); 7.02 (d, 9Hz, 2H), 7.07-7.33 (m, 20H); 7.60 (d, 9Hz, 2H); 8.24 (d, 9Hz, 2H).

Example 34

N,N-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793.

Example 35

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 993 (M + H)⁺, 893, 793.

Examples 36-38

36) N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

37) N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

38) N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4S-diol

Synthesis analogous to examples 3-5 from tert.-butoxycarbonyl-D-phenylalaninal. The MS and NMR data correspond to those of their enantiomorphs from examples 3-5.

Example 39

N,N'-bis-(L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16

MS (FAB, LiI): 899 (M + Li)⁺, 893 (M + H)⁺, 875.

Example 40

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1093 (M + H)⁺, 993.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.76 (m, 12H); 1.23 (s, 18H); 1.89 (m, 2H); 2.60-2.87 (m, 4H); 3.12 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); c. 3.33 (m, 2H); 3.52 (dm, 4Hz, 2H); 4.16-4.35 (m, 4H); 4.44 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.00-7.27 (m, 12H); 7.37-7.44 (m, 4H); 7.46-7.68 (m, 8H); 7.79 (m, 2H); 7.92 (d, 8Hz, 2H); 8.13 (d, 8Hz, 2H).

Example 41

N,N'-bis-[(2-(2-hydroxyethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1007 (M + H)⁺

Example 42

N,N'-bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 805 (M + H)⁺, 787.

Example 43

N,N'-bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 805 (M + H)⁺, 787.

Example 44

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane -3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): -1005 (M+H)⁺, 987, 905, 805.

Example 45

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1005 (M+H)⁺, 987, 905, 805.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.86 (m, 12H); 0.99-1.67 (m, c. 24H); 1.28 (s, 18H); 1.74 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 2.75 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H); 2.96 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.89 (m, 2H); 4.13-4.25 (m, 2H); 4.42 (d, 5Hz, 2H); 7.02 (d, 8Hz, 2H); 7.13-7.32 (m, 20H); 7.69-7.81 (m, 4H).

Example 46

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3S,4S-diol

200 mg N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol were dissolved in 25 ml acetic acid and hydrogenated with 100 mg platinum dioxide as catalyst for 18 h at 60°C and 120 bar. After filtering off the catalyst the solvent was removed i. vac. and the residue was recrystallized from ethanol/water.

Yield: 150 mg.

MS (FAB): 535 (M+Na)⁺, 513 (M+H)⁺, 413.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.75 (m, 2H); 0.94 (m, 2H); 1.03-1.32 (m, 10H); 1.38 (s, 18H); 1.44 (m, 2H); 1.50-1.73 (m, 8H); 1.80 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 4.28 (d, 6Hz, 2H); 6.48 (d, 9Hz, 2H).

Example 47

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 46.

MS (FAB): 513 (M+H)⁺, 413.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.65-0.96 (m, 4H); 1.03-1.28 (m, 10H); 1.30-1.45 (m, 20H); 1.54-1.70 (m, 8H); 1.82 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.88 (d, 9Hz, 2H).

Example 48

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3R,4S-diol

Synthesis analogous to example 46.

MS (FAB): 513 (M+H)⁺, 413.

Example 49

N,N'-bis-(4Z-aminocyclohexanecarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 or 6.

MS (FAB): 1043 (M+H)⁺, 1025.

Example 50

N,N'-bis-(4Z-N-tert.-butoxycarbonylamino)-cyclohexanecarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): -1243 (M+H)⁺, 1143, 1043.

Example 51

N,N'-bis-<(2S-(1,2-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1131 (M+H)⁺, 716.

NMR (270 MHz, DMSO <D6>): 0.77 (d, 7Hz, 6H); 0.80 (d, 7Hz, 6H); 1.12 (s, 18H); 1.87 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 2.92-3.03 (m, 2H); 3.10-3.22 (m, 2H); c. 3.27-3.49 (m, 6H); 3.54-3.67 (m, 2H); 4.02-4.15 (m, 4H); 4.66 (d, 6Hz, 2H); 7.01-7.09 (m, 2H); 7.10-7.25 (m, 8H); 7.28-7.43 (m, 4H); 7.48-7.68 (m, 6H); 7.79 (d, 8Hz, 2H); 7.88-7.95 (m, 2H); 8.15-8.25 (m, 4H).

Example 52

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1053 (M+Na)⁺, 1031 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D6>): 0.72 (d, 7Hz, 6H); 0.78 (d, 7Hz, 6H); 1.14 (s, 18H); 1.85 (m, 2H); 2.62-2.94 (m, 8H); c. 3.20-3.25 (m, c. 4H); 3.53 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 4.02-4.13 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.64 (m, 2H); 7.01-7.10 (m, 2H); 7.12-7.39 (m, 22H); 8.05 (d, 8Hz, 2H).

Example 53

N,N'-bis-<(3-(1,1-dimethylethyl-sulfonyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 873 (M+Na)⁺, 851 (M+H)⁺.

NMR (270 MHz, DMSO <D6>): 0.69 (d, 6Hz, 6H); 0.73 (d, 6Hz, 6H); 1.33 (s, 18H); 1.84 (m, 2H); 2.54-2.59 (m, 6H); 2.67 (m, 2H); c. 3.15-3.30 (m, 6H); 4.05 (dd, 7Hz, 9Hz, 2H); 4.47 (m, 2H); 4.63 (m, 2H); 7.06-7.21 (m, 10H); 7.30 (d, 9Hz, 2H); 7.94 (d, 8Hz, 2H).

Example 54

N,N'-bis-<(2R-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(2-thienyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1065 (M+Na)⁺, 1049 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO<D6>): 0.51 (d, 7Hz, 6H); 0.56 (d, 7Hz, 6H); 1.28 (s, 18H); 1.85 (m, 2H); 2.95-3.19 (m, 8H); 3.30-3.60 (m, 8H); 3.95 (dd, 8Hz, 5.2Hz, 2H); 4.06 (m, 2H); 4.62 (d, 7Hz, 2H); 6.93 (d, 3.2Hz, 4H); 7.08-7.25 (m, 10H); 7.34 (m, 2H); 7.43 (d, 8.4Hz, 2H); 8.14 (d, 8Hz, 2H).

Example 55

N,N'-bis-(<L-phenylalanyl-L-valyl)-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decane-5,6-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from example 56.

MS (FAB): 725 (M+H)⁺

Example 56

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decane-5,6-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 6 or examples 3-5.

MS (FAB): 925 (M+H)⁺, 826, 725

NMR (270 MHz, DMSO <D6>): 0.75-0.95 (m, 24H); 1.29 (s, 18H); 1.35-1.45 (m, 4H); 1.56 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.74 (dd, 10Hz, 13H, 2H); 2.95 (dd, 4Hz, 13Hz, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.13-4.28 (m, 4H); 4.45 (d, 5Hz, 2H); 7.02 (8d, 8Hz, 2H); 7.13-7.33 (m, 10H); 7.76 (d, 8Hz, 2H), 7.80 (d, 8Hz, 2H).

Example 57

N,N'-bis-(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl>-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decane-3,4-diol

Synthesis analogous to example 13 or examples 3-5.

MS (FAB): 985 (M+Na)⁺, 963 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D6>): 0.78 (d, 7Hz, 6H); 0.80-0.93 (m, 18H); 1.15 (s, 18H); 1.20-1.68 (m, 6H); 1.98 (m, 2H); 2.58 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 2.73 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 2.98 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3.23 (m, 2H); c. 3.33 (m, 2H); 3.47-3.61 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.14 (m, 2H); 4.44 (d, 5Hz, 2H); 7.15-7.33 (m, 10H); 7.69 (d, 9Hz, 2H); 8.22 (d, 9Hz, 2H).

Example 58

N,N'-bis-⟨(2-pyridyl)-acetyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

74 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydro-chloride and 68 mg 2-pyridyl acetyl hydrochloride were dissolved in 2 ml DMF, and 53 mg HOBT, 125 mg TBTU and 0.221 ml diisopropyl-ethylamine were added. The solution was stirred for 2 h at RT and worked up as usual. After chromatography on silica gel (DCM/MeOH 95/5 to 90/10) 68 mg of product were obtained.

MS (FAB): 759 (M+Na)⁺, 737 (M+H)

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.70 (2d, 12H); 1.88 (m, 2H); 2.62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2.77 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.72 (m, 4H); 4.13 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4.46 (m, 2H); 7.05-7.23 (m, 10H); 7.28-7.40 (m, 4H); 7.48 (d, 9Hz, 2H); 7.82 (dt, 8Hz, 2H); 7.97 (d, 9Hz, 2H); 8.54 (m, 2H).

Example 59

N,N'-bis-⟨(4-pyridyl-thio)-acetyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

74 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride and 66 mg 4-pyridylmercaptoacetic acid were dissolved in 2 mg DMF, and 53 mg HOBT, 125 mg TBTU and 0.177 ml diisopropylamine were added. The solution was stirred for 2 h at RT, the solvent was removed i. vac. and the residue was stirred for 30 min between EA and NaHCO₃ solution. The insoluble part was filtered off and washed with EA and water. The raw product was dissolved in warm DMF, the solution filtered and stirred in EA. The precipitate was suctioned off and dried. Yield: 76 mg.

MS (FAB): 801 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.68 (d, 12H); 1.84 (m, 2H); 2.62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2.78 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.73 (d, 15Hz, 2H); 3.90 (d, 15Hz, 2H); 4.17 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4.43 (m, 2H); 4.70 (m, 2H); 7.05-7.20 (m, 10H); 7.30 (m, 4H); 7.58 (d, 9Hz, 2H); 8.03 (d, 9Hz, 2H); 8.34 (m, 4H).

Example 60

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-D-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M+H)⁺

Example 61

N,N'-bis-<D-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 793 (M+H)⁺

Example 62

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-D-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 893, 793.

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.42 (d, 7Hz, 6H); 0.47 (d, 7Hz, 6H); 1.26 (s, 18H); 2.58 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.98 (dd, 13Hz, 5Hz, 2H); 3.16 (m, 2H);

3.40 (m, 2H); 4.00-4.32 (m, 6H); 4.85 (d, 5Hz, 2H); 6.86 (d, 9Hz, 2H); 7.07-7.30 (m, 20H); 7.74 (d, 9Hz, 2H); 8.19 (d, 9Hz, 2H).

Example 63

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-D-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1015 (M+Na)⁺, 993 (M+H)⁺, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.72 (d, 7Hz, 12H); 1.30 (s, 18H); 1.84 (s, 2H); 2.65-2.82 (m, 4H); 2.88-3.02 (m, 4H); 3.37 (m, 2H); 4.00-4.13 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.63 (d, 7Hz, 2H); 6.96 (d, 8Hz, 2H); 7.05-7.35 (m, 20H); 7.59 (d, 8Hz, 2H); 7.82 (d, 9Hz, 2H).

Example 64

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16

MS (FAB): 709 (M+H)⁺.

Example 65

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 821 (M+H)⁺

Example 66

N,N'-bis-<L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 20.

MS (FAB): 641 (M+H)⁺

Example 67

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 931 (M+Na)⁺, 909 (M+H)⁺, 809, 709

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 1.38 (s, 18H); 2.58-2.78 (m, 4H); 2.92-3.09 (m, 4H); 3.43-3.62 (m, 4H); 3.78 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.83 (d, 5Hz, 2H); 6.92 (d, 9Hz, 2H); 7.10-7.29 (m, 10H); 7.90 (d, 9Hz, 2H); 8.01 (m, 2H).

Example 68

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1021 (M+H)⁺, 921, 821

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.70-0.85 (m, 12H); 1.03 (m, 2H); 1.29 (s, 18H); 1.37 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 2.68-2.80 (m, 4H); 2.84-3.04 (m, 4H); 3.39 (m, 2H); 4.00-4.13 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 4.64 (d, 7Hz, 2H); 7.02 (d, 9Hz, 2H); 7.05-7.33 (m, 20H); 7.62-7.73 (m, 4H).

Example 69

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 863 (M+Na)⁺, 841 (M+H)⁺, 741, 641

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.83 (d, 6Hz, 6H); 0.87 (d, 6Hz, 6H); 1.38 (s, 18H); c. 1.42 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 2.62 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.03 (dm, 14Hz, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.52 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3.72 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3.90-4.08 (m, 4H); 4.79 (d, 5Hz, 2H); 6.93 (d, 9Hz, 2H); 7.10-7.28 (m, 10H); 7.78-7.90 (m, 4H).

Example 70

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L-seryl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 769 (M+H)⁺

Example 71

N,N'-bis-<5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-2R-propyl-octanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

56 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride and 134 mg N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyldimethylsilyl-oxy)-octanoic acid were dissolved in 3 ml DMF, and 43 mg HOBt, 101 mg TBTU and 155 mg diisopropylethylamine were added. The solution was stirred for 4 h at RT, the solvent was removed i. vac. and the residue was divided between DCM and water. The organic phase was extracted with KHSO₄,

solution, NaHCO_3 solution and water. After drying over anhydrous sodium sulfate the solution was concentrated and the residue was chromatographed on silica gel (cyclohexane/EA 3/1). The yield obtained was 157 mg N,N'-bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyldimethylsilyl-oxy)-actanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride. Treatment with HCl in dioxane analogous to example 16 yielded the product.

The coupling component N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyldimethylsilyl-oxy)-octanoic acid was prepared analogous to the description in example 27.

For this, the initial material (5S)-5-<(1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methylbutyl>dihydrofuran-2(3H)-on was additionally alkylated with allyl bromide and then hydrogenated (analogous to the preparation of compound 11 in Fray, et al.).

MS (FAB): 727 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.80-0.88 (m, 18H); 1.08-1.74 (m, 18H); c. 2.55 (m, 2H); 2.72-2.88 (m, 4H); 3.02-3.18 (m, 4H); 3.48 (d, 7Hz, 2H); 3.99 (m, 2H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.20-7.32 (m, 10H); 7.74 (m, 6H); 8.16 (d, 9Hz, 2H).

Example 72

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L-cyclohexylglycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 873 (M+H)⁺

Example 73

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-cyclohexylglycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6

MS (FAB): 1073 (M+H)⁺, 973, 873

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.82-1.66 (m, c. 22H); 1.29 (s, 18H); 2.56-2.97 (m, 8H); c. 3.30 (m, 2H); 4.08-4.22 (m, 4H); 4.50 (m, 2H); 4.63 (m, 2H); 7.02 (d, 9Hz, 2H); 7.04-7.32 (m, 20H); 7.47 (d, 9Hz, 2H); 7.56 (d, 9Hz, 2H).

Example 74

N,N'-bis-<L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 761 (M+H)⁺

Example 75

N,N'-bis-<tert-butoxycarbonyl-L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 961 (M+H)⁺, 861, 761

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.75 (d, 6Hz, 12H); 1.38 (s, 18H); 1.70-1.90 (m, 6H); 2.02 (s, 6H); c. 2.37-2.5 (m, 4H); c. 3.32 (m, 2H); 3.94-4.10 (m, 6H); 4.63 (d, 7Hz, 2H); 7.04-7.20 (m, 12H); 7.49-7.59 (m, 4H).

Example 76

N,N'-bis-<(0-methyl-tyrosyl)-L-valyl>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 853 (M+H)⁺

Example 77

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-(0-methyl-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 1053 (M+H)⁺, 953, 853

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.73-0.83 (m, 12H); 1.29 (s, 12H); 1.84 (m, 2H); 2.60-3.02 (m, 8H); 3.36 (m, 2H); 3.70 (s, 6H); 4.64 (d, 6Hz, 2H); 6.82 (d, 9Hz, 4H); 6.98 (d, 9Hz, 2H); 7.05-7.22 (m, 14H); 7.59 (d, 9Hz, 2H); 7.65 (d, 9Hz, 2H).

Example 78

N,N'-bis-<L-tyrosyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 825 (M+H)⁺

Example 79

N,N'-bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-0-tert.-butyl-L-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1137 (M+H)⁺, 1037, 937

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.72-0.85 (m, 12H); 1.25 (s, 18H); 1.28 (s, 18H); 1.85 (m, 2H); 2.62-2.82 (m, 4H); 2.84-3.01 (m, 4H); 3.36 (m, 2H); 3.98-4.12 (m, 4H); 4.19 (m, 2H); 4.64 (d, 7Hz, 2H); 6.85 (d, 8Hz, 4H); 7.02 (d, 9Hz, 2H); 7.05-7.21 (m, 18H); 7.60 (d, 8Hz, 2H); 7.66 (d, 9Hz, 2H).

Example 80

N,N'-bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-valyl>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB/LiI): 1229 (M+H)⁺

Example 81

N,N'-bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl)-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1319 (M+H)⁺, 1219, 1185

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 1.08-1.47 (m, 30H); 2.60-2.82 (m, 6H); 2.87-3.00 (m, 6H); 3.23 (m, 2H); 4.08-4.23 (m, 4H); 4.36 (m, 2H); 4.69 (m, 2H); 4.99 (s, 4H); 6.94 (d, 9Hz, 2H); 7.04-7.40 (m, 32H); 7.46 (d, 8Hz, 2H); 7.69 (d, 9Hz, 2H).

Example 82

N,N'-bis-<L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB/LiI): 763 (M+Li)⁺, 757 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.81 (d, 6Hz, 6H); 0.85 (d, 6Hz, 6H); 0.78-1.98 (m, 6H); 2.20-2.38 (m, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.97 (m, 2H); c. 3.35 (m, c. 2H); 3.89 (m, 2H); 4.01-4.14 (m, 4H); 4.68 (d, 7Hz, 2H); 7.06-7.21 (m, 10H); 7.68 (d, 8Hz, 2H); 8.22 (m, 6H); 8.46 (d, 9Hz, 2H).

Example 83

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis from example 84 by catalytic hydrogenation on Pd/carbon in glacial acetic acid/water 9/1.

MS (FAB): 979 (M+Na)⁺, 958 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.70-0.82 (m, 12H); 1.38 (s, 18H); 1.62-1.93 (m, 6H); 2.17-2.29 (m, 4H); 2.74 (m, 2H); 2.95 (dm, 13Hz, 2H); c. 3.35 (m, 2H); 3.90-4.09 (m, 6H); 4.12 (m, 2H); 7.00-7.20 (m, 12H); 7.48-7.62 (m, 4H).

Example 84

N,N'-bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-O-benzyl-L-glutamyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1159 (M+Na)⁺, 1137 (M+H)⁺, 1037

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.75 (d, 6Hz, 18H); 1.37 (s, 18H); 1.70-1.98 (m, 6H); 2.33-2.45 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 2.93 (m, 2H); c. 3.3 (m, 2H); 3.94-4.08 (m, 6H); 4.60 (s, 7Hz, 2H); 5.08 (s, 4H); 7.03-7.17 (m, 12H); 7.30-7.48 (m, 10H); 7.50 (d, 8Hz, 2H); 7.58 (d, 9Hz, 2H).

Example 85

N,N'-bis-<glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 635 (M+Na)⁺, 613 (M+H)⁺

Example 86

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 835 (M+Na)⁺, 813 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.70 (d, 7Hz, 12H); 1.38 (s, 18H); 1.84 (m, 2H); 2.62 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2.87 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.52 (d, 6Hz, 4H); 4.13 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.69 (m, 2H); 7.03 (m, 2H); 7.08-7.21 (m, 10H); 7.38 (d, 9Hz, 2H); 7.50 (d, 9Hz, 2H).

Example 87

N,N'-bis-<L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 747 (M+Na)⁺, 725 (M+H)⁺

Example 88

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 947 (M+Na)⁺, 925 (M+H)⁺, 825, 725

NMR (270 MHz, DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 0.72-0.80 (m, 12H); 0.85 (d, 7Hz, 6H); 0.89 (d, 7Hz, 6H); 1.28-1.54 (m, 22H); 1.60 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 2.76 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H); 2.93 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); c. 3.33 (m, 2H); 3.92-4.09 (m, 6H); 4.60 (d, 7Hz, 2H); 7.04 (d, 8Hz, 2H); 7.05-7.20 (m, 10H); 7.48 (d, 9Hz, 4H).

Example 89

N,N'-bis-<L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 847 (M+Na)⁺, 825 (M+H)⁺

Example 90

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R-4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1074 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO $\text{<D}_6\text{>}$): 0.65-0.78 (m, 12H); 1.39 (s, 18H); 1.74-2.07 (m, 6H); 2.63 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.07 (m, 4H); 3.26 (m, 2H); 3.98-4.17 (m, 4H); 4.44 (m, 2H); 4.67 (m, 2H); 7.07-7.23 (m, 12H); 7.49 (d, 9Hz, 2H); 7.53 (d, 9Hz, 2H).

Example 91

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-tert.-butylglycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1081 (M+Na)⁺, 1059 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.83 (s, 18H); 1.12 (s, 18H); 2.39 (dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2.56-2.72 (m, 4H); 2.73-2.90 (m, 4H); c. 3.25-3.40 (m, c. 4H); 3.53 (dd, 10Hz, 2H); 4.20 (d, 9Hz, 2H); 4.54 (m, 2H); 4.62 (m, 2H); 6.98 (m, 2H); 7.07-7.36 (m, 18H); 7.47 (d, 9Hz, 2H); 7.98 (d, 9Hz, 2H).

Example 92

N,N'-bis-((2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-neopentylglycyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1109 (M+Na)⁺, 1087 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.86 (s, 18H); 1.08 (dd, 8Hz, 14Hz, 2H); 1.35 (s, 18H); 1.58 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2.75-3.45 (m, c. 8H); 3.80 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 5.80 (d, 8Hz, 2H); 6.27 (d, 8Hz, 2H); 7.10-7.36 (m, c. 10H).

Example 93

N,N'-bis-((2S-hydroxy-3-phenylpropionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Added to 0.065 mmol N,N'-bis-((L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol hydrochloride and 33 mg S-phenyl lactic acid in 4 ml DMF were 27 mg HOBT, 64 mg TBTU and then, slowly, 0.088 ml diisopropylethylamine. After 15 min at RT the DMF was removed in a vacuum, the residue was taken up in EA and extracted with KHSO₄ solution, NaHCO₃ solution and water. The organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated, the residue was triturated with ether and suctioned off.

Yield: 43 mg.

MS (FAB): 795 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.63 (d, 7Hz, 6H); 0.67 (d, 7Hz, 6H); 1.82 (m, 2H); 2.64-2.79 (m, 4H); 2.91-3.04 (m, 4H); 3.38 (m, 2H); 3.97-4.17 (m, 6H); 4.72 (d, 6Hz, 2H); 5.77 (d, 6Hz, 2H); 7.08-7.29 (m, 20H); 7.38 (d, 9Hz, 2H); 7.85 (d, 8Hz, 2H).

Example 94

N,N'-bis- \langle (2S-hydroxy-4-phenylbutyryl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

Synthesis analogous to example 93

MS (FAB): 845 (N+Na)⁺, 823 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.73 (d, 5Hz, 6H); 0.76 (d, 5Hz, 6H); 1.76-2.00 (m, 6H); 2.55-2.78 (m, 6H); 2.98 (dm, 14Hz, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.89 (m, 2H); 4.00-4.18 (m, 4H); 4.75 (d, 6Hz, 2H); 5.88 (d, 6Hz, 2H); 7.05-7.32 (m, 20H); 7.45 (d, 9Hz, 2H); 7.88 (d, 8Hz, 2H).

Example 95

N,N'-bis- \langle (2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl \rangle -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol (from "diastereomer 1")

35.8 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride were dissolved with 90 mg 2-(1-imidazolyl-methyl)-3-phenyl-propionyl-L-valine ("diastereomer 1") in 2 ml DMF, and 32 mg HOBt, 77 mg TBTU and subsequently 0.163 ml diisopropylethylamine were added at RT. The solution was stirred for 3 h, the solvent was removed i. vac. and the residue was divided between EA and NaHCO₃ solution. The organic phase was washed with semi-concentrated NaCl solution, dried and concentrated. The residue was triturated with diethyl

ether, suctioned off and then chromatographed on silica gel (EA/MeOH 85/15). 57 mg of product were obtained.

MS (FAB): 923 (M+H)⁺

The preparation of the 2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenylpropionyl-L-valine proceeded as follows: 1.53 g benzylacrylic ester (J. Med. Chem. 31, 1839, (1988)) and 550 mg imidazole were dissolved in 30 ml EtOH and, under argon at room temperature, 40 mg NaH were added. After 7 days the reaction solution was poured into 50 ml KH₂PO₄ solution and extracted three times with 50 ml methyl-tert.-butyl ether. The organic phase was extracted twice with NaHSO₄, the aqueous phase was adjusted alkaline with K₂CO₃ and again extracted twice with 50 ml methyl-tert.-butyl ether. After concentration one obtains 390 mg 2-benzyl-3-(1-imidazolyl)propionic ethyl ester. This was saponified with NaOH and coupled with valine methyl ester according to the PPA method. The diastereomers were separated with EA/MeOH 10/1.

0.34 = diastereomer 1

0.18 = diastereomer 2

Saponification with NaOH in dioxane/water led to the coupling components for examples 95 and 96.

Example 96

N,N'-bis-<(2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol (from "diastereomer 2")

For preparation see example 95.

MS (FAB): 923 (M+H)⁺

Example 97

N,N'-bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-2-benzylpropionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 1115 (M+H)⁺

Example 98

N,N'-bis-<2-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol.

57 mg N,N'-bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride and 129 mg 2-benzyl-3-(4-tert.-butoxy-carbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionic acid were dissolved in 1 ml DMF, and 41 mg HOBt, 96 mg TBTU and 135 μ l diisopropylethylamine were added. After 20 min the solvent was removed i. vac., the residue was taken up in DCM and extracted with KHSO₄ solution, KHCO₃ solution and water. After drying and concentrating, the viscous residue was dissolved in a little DCM/MeOH and precipitated with diethyl ether. Yield: 64 mg.

MS (FAB): 1337 (M+Na)⁺, 1315 (M+H)⁺, 1237, 1215, 1137, 1115

2-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidylsulfonyl)-propionic acid was synthesized analogous to example 13 according to: J. Med. Chem. 31 1839 (1988). The intermediate stage of the benzylacrylic ester was converted with thioacetic acid to 3-acetylthio-2-benzylpropionic benzyl ester. Subsequent oxidation with chlorine produced 2-benzyl-3-chlorosulfonyl-propionic benzyl ester was converted into the coupling component above by coupling with 4-tert.-butoxycarbonylamino-piperidine subsequent hydrogenation.

Example 99

N,N'-bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-carbonyl)-2R-benzylpropionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 1043 (M+H)⁺

Example 100

N,N'-bis-<2R-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

57 mg N,N'-bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride and 129 mg 2R-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionic acid (synthesis by coupling of 4-tert.-butoxycarbonylamino-piperidine to 2-R-benzyl-3-carboxypropionic benzyl ester <see literature reference in example 102>) were dissolved in 1 ml DMF, and 41 mg HOBt, 96 mg TBTU and then, slowly, 0.135 ml diethylisopropylamine were added. After 20 min the solvent was removed i. vac., the residue was taken up in EA and extracted with KHSO₄ solution, NaHCO₃ solution and water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was dissolved in a little DCM, precipitated with diethyl ether and filtered off. Yield: 64 mg.

MS (FAB): 1265 (M+Na)⁺, 1243 (M+H)⁺

Example 101

N,N'-bis-<(2R-benzyl-3-carboxyl)-propionyl-L-valyl>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis from example 102 by treatment with trifluoroacetic acid.

MS (FAB): 901 (M+Na)⁺, 879 (M+H)⁺

Example 102

N,N'-bis-<(2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-hexane-3R,4R-diol

45 mg N,N'-bis-<valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride together with 75 mg 2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-propionic acid were dissolved in 2 ml DMF, and 37 mg HOBt, 87 mg TBTU and 112 μ l ethyldiisopropylamine were added. The solution was stirred for 15 min at RT, the DMF was removed i. vac., the residue was taken up in EA and extracted with KHSO₄ solution, NaHCO₃ solution and water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was triturated with diethyl ether and filtered off.

Yield: 44 mg.

MS (FAB): 1013 (M+Na)⁺, 991 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO \leq D₆): 0.69 (d, 6Hz, 6H); 0.74 (d, 6Hz, 6H); 1.31 (s, 18H); 1.83 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.32-2.47 (m, 4H); 2.60-2.87 (m, 6H); 2.98 (m, 2H); 3.29 (m, 2H); 4.09 (dd, 8Hz, 7Hz, 2H); 4.46 (m, 2H); 4.64 (m, 2H); 7.02-7.31 (m, 10H); 7.38 (d, 9Hz, 2H); 7.80 (d, 8Hz, 2H).

The preparation of the carboxy-protected succinic acid derivative in enantiomer-pure form was carried out according to Evans (D. A. Evans, et al., J. Am. Chem. Soc. 104, 1737 (1982); J. J. Plattner, et al., J. Med. Chem. 31, 2277 (1988).

Example 103

N,N'-bis-[(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride (from "diastereomer 1")

Synthesis analogous to example 16 from example 105.

MS (FAB): 843 (M+Na)⁺, 821 (M+H)⁺

Example 104

N,N'-bis-[(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride (from "diastereomer 2")

Synthesis analogous to example 16 from example 106.

MS (FAB): 843 (M+Na)⁺, 821 (M+H)⁺

Example 105

N,N'-bis-[(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl]-2S,5S-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol (from "diastereomer 1")

37 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride were coupled with 98 mg N,N'-bis-(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valine according to the TBTU method. After the usual working up and chromatography 28 mg of product were obtained.

MS (FAB): 1043 (M+Na)⁺, 1021 (M+H)⁺, 921, 821

The building block N,N'-bis-(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valine was prepared as follows. 2.3 g sodium were dissolved in 170 ml EtOH and 32 ml cyanoacetic ethyl ester were added. 11.5 ml benzylchloride were added by drops with stirring. The solution stood overnight at RT. The NaCl was filtered off and the solvent was distilled off.

The residue was dissolved in EA and extracted with H₂O. The organic phase was concentrated, the residue was distilled i. vac. (0.5 mm Hg/120-125°C).

Yield: 8.1 g.

The benzylcyanoacetic ethyl ester obtained was dissolved in 200 ml EtOH and hydrogenated over Raney nickel. After suctioning off the catalyst and concentrating, 8.2 g of oil were obtained; after chromatography over silica gel (EA after EA/MeOH 5/1), 5.5 g of 3-amino-2-benzylpropionic ethyl ester.

This compound was reacted with Boc₂O to 2-benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-propionic ethyl ester, saponified and coupled with H-Val-OMe according to the PPA method. The diastereomers obtained were separated by chromatography (toluene/diisopropyl ether 1/1).

R_f = 0.140 = diastereomer 1

R_f = 0.097 = diastereomer 2

Saponification with NaOH in dioxane/water led to the coupling components for examples 105 and 106.

Example 106

N,N'-bis-<(2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol (from "diastereomer 2")

Synthesis analogous to example 105.

MS (FAB): 1043 (M+Na)⁺, 1021 (M+H), 921, 821

Example 107

N,N'-bis-<O-(D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

20 mg of the compound from example 108 were stirred for 30 min with methanolic hydrochloric acid at RT. The volatile components were distilled off i. vac., the residue was digested with diethyl ether, suctioned off and dried.

Yield: 13 mg.

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 0.58 (d, 6Ha, 6H); 0.62 (d, 6Hz, 6H); 1.82 (m, 2H); 2.60 (dd, 4Hz, 14Hz, 2H); 2.71-2.82 (m, 4H); 2.98 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); c. 3.25 (m, 2H); 3.30-3.49 (m, 6H); 3.58 (m, 2H); 3.67 (dd, 11Hz, 3Hz, 2H); c. 3.70-4.30 (m, c. 16H); 4.43 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 7.05-7.29 (m, 20H); 7.35 (d, 9Hz, 2H); 7.67 (d, 9Hz, 2H).

Example 107a

N,N'-bis-<O-(2,3-5,6-diisopropylidene-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenylpropionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

57 mg N,N'-bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride were dissolved with 90 mg O-(2,3-5,6-diisopropylidene-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenylpropionic acid in 1 ml DMF and coupled with the TBTU method. Yield: 60 mg.

MS (FAB): 1279 (M+H)⁺, 1261, 1221

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 0.63 (d, 6Hz, 6H); 0.69 (d, 6Hz, 6H); 1.19 (s, 6H); 1.21 (s, 6H); 1.30 (s, 12H); 1.79 (m, 2H); 2.60-2.82 (m, 8H); 3.29 (m, 2H); 3.73 (dd, 9Hz, 6Hz, 2H); 3.85-3.98 (m, 4H); 4.01-4.18 (m, 4H); 4.23 (dd, 8Hz, 3Hz, 2H); 4.40 (d, 6Hz, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.62-4.72 (m, 4H); 7.03-7.32 (m, c. 22H); 7.40 (d, 9Hz, 2H); 7.59 (d, 9Hz, 2H).

O-(2,3-5,6-diisopropylidene-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenylpropionic acid was prepared according to R. R. Schmidt from 2,3-5,6-

diisopropylidene-D-mannofuranose and 2S-hydroxy-3-phenyl-propionic acid (R. R. Schmidt and I. Michel; Angew. Chem. 92, 763 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 731 (1980)).

405 mg 0-(2,3-5,6-diisopropylidene-D-mannofuranosyl-trichloroacetimidate together with 194 mg phenyl lactic ethyl ester were dissolved in 15 ml abs. CH_2Cl_2 . The solution was cooled to 0°C and 100 μl of a 1M BF_3 etherate solution in CH_2Cl_2 was added. The solution was permitted to stand for 1 h at 0°C , was poured into 100 ml NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was dried with Na_2SO_4 and concentrated. After chromatography with silica gel (mobile solvent: methyl tert.-butyl ether/heptane (1/1)) 195 mg of product were obtained.

Example 108

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di(4-pyridyl)-octane-4R,5R-diol tetrahydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 27

MS (FAB): 823 (M+H)⁺

Example 109

N,N'-bis-<N-(β -D-1-deoxyfructose-1-yl)-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol diacetate

69 mg N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L->valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride were suspended with 79 mg D-glucose in 6 ml MeOH and 2 ml pyridine and boiled for 4.5 h. The solvent was removed i. vac., the residue was separated by chromatography over Sephadex LH20 with 10% aqueous acetic acid.

Yield: 71 mg.

MS (FAB): 1139 (M+Na)⁺, 1117 (M+H)⁺

Example 110

N,N'-bis-<D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis: treatment of the compound from example 111 with ammonia-saturated methanol.

MS (FAB): 1171 (M+Na)⁺

Example 111

N,N'-bis-<2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis: by coupling of 2,3,4,5,6-pent-O-acetyl-D-gluconic acid (C. E. Braun and C. D. Cook, Organic Synthesis, vol. 5, 887-889 (1973)) to N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride with the TBTU method.

MS (FAB): 1569 (M+H)⁺

Example 112

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butane-2R,3R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 1,4-diamino-butane-2R,3R-diol dihydrochloride.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.83 (d, 6H, 12H); 1.31 (s, 18H); 1.93 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.91-3.07 (m, 4H); 3.28 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 4.18 (m,

4H); 4.57 (m, 2H); 7.02 (d, 8Hz, 2H); 7.13-7.32 (m, 10H); 7.66 (d, 8.4Hz, 2H); 8.04 (m, 2H).

MS (FAB): 835 (M+Na)⁺, 813 (M+H)⁺, 713, 613

Example 112a

1,4-diamino-butane-2R,3R-diol dihydrochloride

Synthesis from (+)-1,4-di-O-tosyl-2,3-O-isopropylidene-D-threitol analogous to examples 2, 2b and 2c.

NMR (60 MHz, DMSO <D₆>): 2.9 (m, 4H); 3.73 (m, 2H); c. 5.7-4.5 (br, c. 2H); 8.1 (m, c. 6H).

MS (DCI): 121 (M+H)⁺, 104

Example 113

N,N'-bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butane-2R,3R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 112.

MS (FAB): 635 (M+Na)⁺, 613 (M+H)⁺

Example 114

N,N'-bis<tri-benzylloxycarbonyl-L-arginyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane 3R,4R-diol

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.71 (d, 7Hz, 12H); 1.57 (m, 8H); 1.80 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.70-4.12 (m, 10H); 4.58 (d, 7Hz, 2H); 4.92-5.18 (m, 8H); 5.19 (s, 4H); 7.00-7.42 (m, 40H); 7.49 (d, 8Hz, 4H); 7.64 (d, 8.4Hz, 2H); 9.13 (br.s, 4H).

Example 115

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1005 (M+H)⁺, 905

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.67 (d, 7Hz, 6H); 0.80 (d, 7Hz, 6H) 0.80-1.84 (m, 26H); 1.42 (s, 18H); 2.13 (sept., 7Hz, 2H); 2.80 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3.35 (m, 4H); 4.03 (m, 4H); 4.30 (qd, 9Hz, 4Hz, 2H); 4.96 (d, 4Hz, 2H); 6.57 (d, 8Hz, 4H); 7.10-7.30 (m, 12H).

Example 116

N,N'-bis-<L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16.

MS (FAB): 805 (M+H)⁺, 553, 531

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.79 (d, 7Hz, 6H); 0.85 (d, 7Hz, 6H); 1.00-1.95 (m, 28H); 2.77 (dd, 14Hz, 7Hz, 2H); 2.93 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.89 (m, 2H); 4.09 (m 4H); 4.70 (d, 7Hz, 2H); 7.16 (m, 10H); 7.66 (d, 8Hz, 2H); 8.17 (s, 6H); 8.47 (d, 9Hz, 2H).

Example 117

N,N'-bis-<benzyloxycarbonyl-L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1139 (M+H)⁺, 720

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 0.75 (m, 12H); 1.96 (m, 2H); 2.76 (dd, 13Hz, 7Hz, 2H); 2.90-3.13 (m, 6H); 3.40 (m, 2H); 4.07 (m, 4H); 4.38 (m, 2H); 4.65 (d, 7Hz, 2H); 4.88 (d, 14Hz, 2H); 4.97 (d, 14Hz, 2H); 6.90-7.35 (m, 28H); 7.47 (d, 8Hz, 2H); 7.58 (d, 8Hz, 2H); 7.65 (d, 8Hz, 2H); 7.83 (d, 8Hz, 2H); 10.80 (s, 2H).

Example 118

N,N'-bis-<L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 11.

MS (FAB): 871 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 0.75 (m, 12H); 1.88 (m, 2H); 2.75 (m, 4H); 2.98 (dd, 14Hz, 2Hz, 2H); 3.13 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.73 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.73 (d, 6Hz, 2H); 6.09-7.24 (m, 18H); 7.35 (d, 8Hz, 2H); 7.63 (d, 8Hz, 2H); 7.80 (d, 8Hz, 2H), 8.22 (s, 6H); 10.90 (s, 2H).

Example 119

N,N'-bis-<benzyloxycarbonyl-L-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-yl-carbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1107 (M+Na)⁺, 1085 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO $<D_6>$): 0.55 (m, 12); 1.70 (m 2H); 2.60-3.81 (m, 10H); 3.90 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.38-4.80 (m, 8H); 4.91-5.20 (m, 4H); 7.00-7.53 (m, 28H); 7.58 (d, 8Hz, 2H); 7.72 (d, 8Hz, 2H).

Example 120

N,N'-bis-<L-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-yl-carbonyl-L-valyl>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol diacetate

Synthesis analogous to example 11.

MS (FAB): 839 (M+Na)⁺, 817 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.70 (d, 7Hz, 12H); 1.86 (m, 2H); 1.92 (s, 6H); 2.64-2.89 (m, 4H); 2.92 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3.02 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.47 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 3.90 (s, 4H); 4.03 (m, 2H); 4.10 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 4.74 (br.s, 2H); 7.02-7.26 (m, 18H); 7.77 (m, 18H); 7.85 (d, 8Hz, 2H).

Example 121

N,N'-bis-<(2-(benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

Synthesis of the building block (2-(benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionic acid was accomplished analogous to literature: J. Med. Chem. 3, 1839 (1988).

MA (FAB): 1089 (M+Na)⁺, 1067 (M+H)⁺, 710

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.45 (m, 6H); 0.72 (m, 6H); 1.80 (m, 2H); 2.53-2.95 (m, 12H); 3.22-3.36 (m, 4H); 3.55 (m, 2H); 3.73-4.26 (m, 6H); 4.48 (m, 2H); 7.00-7.40 (m, 30H); 7.85-8.07 (m, 4H).

Example 122

N,N'-bis-<(2-(p-chlorobenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

Synthesis of the building block (2-(p-chlorobenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionic acid was accomplished analogous to literature: J. Med. Chem. 31, 1839 (1988).

MS (FAB): 1125 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.49 (m, 6H); 0.57 (m, 6H); 1.80 (m, 2H); 2.10-2.33 (m, 2H); 2.38-2.60 (m, 4H); 2.62-2.83 (m, 6H); 2.95 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.65 (s, 4H); 4.03-4.17 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.54-4.67 (m, 2H); 7.00-7.50 (m, 28H); 7.64 (m, 2H); 7.88 (m, 2H).

Example 123

N,N'-bis-<(2-(p-chlorobenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

Synthesis of the building block 2-(p-chlorobenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenyl-propionic acid was accomplished analogous to literature: J. Med. Chem. 31, 1839 (1988).

MS (FAB): 1191 (M+2H+Na)⁺ 1189 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.52 (m, 6H); 0.74 (m, 6H); 1.83 (m, 2H); 2.42-2.95 (m, 10H); 3.28-3.54 (m, 6H); 3.90-4.70 (m, 10H); 6.98-7.47 (m, 30H); 8.03 (m, 2H)

Example 124

N,N'-bis-<N-tosyl(-B-naphthyl-alanyl-L-valyl)>2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1223 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.66 (m, 12H); 1.80 (m, 2H); 2.13 (s, 6H);
2.50-2.90 (m, 8H); 3.30 (m, 2H); 3.98-4.67 (m, 8H); 6.70-8.00 (m, 38H).

Example 125

N,N'-bis-<N-mesyl-β-naphthyl-alanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1072 (M+Na)⁺, 838

NMR (270 MHz, <D₆>): 0.74 (m, 12H); 1.82 (s, 6H); 1.87 (m, 2H); 2.55-
3.08 (m, 8H); 3.25 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.47 (m, 2H); 4.70 (m,
2H); 7.00-8.00 (m, 30H).

Example 126

N-<(2R-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenylpropionyl)-L-valyl>-N'-<(2S-
1,1-dimethylethylsulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-
1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Byproduct from the synthesis of example 52.

Example 126 R_f = 0.17 (EA)

Example 52 R_f = 0.35 (EA)

MS (FAB): 1053 (M+Na)⁺

NMR (270 DMSO <D₆>): 0.47 (d, 7Hz, 3H); 0.48 (d, 7Hz, 3H); 0.70 (d,
7Hz, 3H); 0.75 (d, 7Hz, 3H); 1.14 (s, 9H); 1.27 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 2.60-
3.00 (m, c. 10H); 3.08-3.35 (m, c. 3H); 3.38-3.58 (m, 3H); 3.91 (dd, 8Hz, 6Hz,
1H); 4.06 (m, 1H); 4.27 (d, 5Hz, 1H); 4.35-4.54 (m, 3H); 7.00-7.38 (m, 22H);
7.93 (d, 8Hz, 2H); 8.04 (d, 8Hz, 2H).

The following compounds of examples 127-134 were obtained analogous to the syntheses as described in examples 6 or 16.

Example 127

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-valyl>-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

MS (FAB): 699 (M+H)⁺, 599, 499

Example 128

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

MS (FAB, LiI): 717 (M+Li)⁺

Example 129

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-cyclohexylglycine>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

MS (FAB): 801 (M+Na)⁺, 779 (M+H)⁺, 679

Example 130

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-asparaginyll>-2S,5S-diamino-1,6-diophenyl-hexane-3R,4R-diol

MS (FAB): 729 (M+H)⁺, 629

Example 131

N,N'-via-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

Example 132

N,N'-bis-<N⁶-benzoxycarbonyl-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Example 133

N,N'-bis-<glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol dihydrochloride

MS (FAB): 415 (M+H)⁺

Example 134

N,N-bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3S,4S-diol

MS (FAB): 615 (M+H)⁺

The following compounds of examples 135-140 were obtained analogous to the syntheses as contained in examples 23 or 24.

Example 135

Bis-<N-((N²-tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amine trihydrochloride

MS (FAB): 966 (M+H)⁺

Example 136

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-cyclohexyl-propyl>-amine hydrochloride

MS (FAB): 495 (M+H)⁺

Example 137

Bis-<N-(L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amine trihydrochloride

MS (FAB): 510 (M+H)⁺

Example 138

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl)-2S-amino-3-phenylpropyl>-amine

MS (FAB): 710 (M+H)⁺

Example 139

Bis-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amine trihydrochloride

MS (FAB): 284 (M+H)⁺

Example 140

Bis-<N-(benzyloxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl> amine

MS (FAB): 750 (M+H)⁺

Example 141

Bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-methyl-butyl>-amine hydrochloride

Synthesis analogous to example 25.

MS (FAB); 388 (M+H)⁺

Example 142

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octane-4R<5R diol

Synthesis analogous to example 13 from 27a.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.83 (m, 12H); 1.14 (s, 18H); 1.66 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.50-2.78 (m, 4H); 2.86 (m, 2H); 3.06-3.63 (m,

10H); 4.02 (m, 2H); 4.14 (m, 2H); 4.69 (m, 2H); 7.30-7.60 (m, 14H); 7.74 (d, 8Hz, 2H); 7.87 (m, 2H); 8.16 (m, 2H); 8.32 (d, 8Hz, 2H); 8.58 (m, 4H).

MS (FAB): 1161 (M+H)⁺

Example 143

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butane-2R,3R-diol

Synthesis analogous to example 13 from 112a.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.82 (d, 6Hz, 12H); 1.17 (s, 18H); 1.92 (m, 2H); 2.92-3.08 (m, 4H); 3.16-3.53 (m, 10H); 3.53 (dd, 12.8Hz, 8.8Hz, 2H); 4.11 (dd, 8.0Hz, 7.2Hz, 2H); 4.55 (d, 4.8Hz, 2H); 7.38-7.67 (m, 10H); 7.80 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.12 (d, 8.4Hz, 2H); 8.20 (d, 8Hz, 2H).

MS (FAB): 973 (M+Na)⁺; 951 (M+H)⁺

Example 144

N,N'-bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butane

Synthesis analogous to example 6.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.83 (d, 6Hz, 12H); 1.28 (s, 18H); 1.39 (m, 4H); 1.91 (m, 2H); 2.74 (dd, 12.8Hz, 9.6Hz, 2H); 2.89-3.16 (m, 6H); 4.08-4.23 (m, 4H); 7.02 (d, 8Hz, 2H); 7.14-7.30 (m, 10H); 7.63 (d, 8.4Hz, 2H); 7.95 (m, 2H).

MS (FAB): 781 (M+H)⁺, 681, 581

Example 145

N,N'-bis-<l-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butane dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 144.

MS (FAB): 581 (M+H)⁺

Example 146

N,N'-bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butane

Synthesis analogous to example 13.

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.82 (d, 6Hz, 12H); 1.19 (s, 18H); 1.32 (m, 4H); 1.89 (m, 2H); 2.98 (m, 4H); 3.32 (m, 2H); 3.42 (m, 6H); 3.54 (dd, 12.8Hz, 8Hz, 2H); 4.04 (t, J=8Hz, 2H); 7.38 (m, 4H); 7.53 (m, 6H); 7.79 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.08 (d, 8Hz, 2H); 8.21 (m, 2H).

MS (FAB): 941 (M+Na)⁺, 919 (M+H)⁺

Example 147

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,5S-diamino-1,8-diphenyl-octane-4R,5R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octane-4R,5R-diol dihydrochloride (latter compound was prepared analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e from 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and benzyl lithium).

MS (FAB (LiI)): 1027 (M+Li)⁺, 927, 827

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.88 (m, 12H); 1.28 (s, 18H); 1.57-1.86 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 2.4-2.6 (m, c. 4H); 2.75 (dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2.98 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3.32 (m, c. 2H); 4.06-4.26 (m, 4H); 4.32 (dd, 6Hz, 8Hz, 2H); 4.62 (m, 2H); 7.0 (d, 8Hz, 2H); 7.10-7.32 (m, 20H); 7.62 (d, 10Hz, 2H); 7.75 (d, 8Hz, 2H).

Example 148

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octane-4R,5R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 147.

MS (FAB): 821 (M+H)⁺, 843 (M+Na)⁺, 803

Example 149

N,N'-bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octane-4R,5R-diol

Synthesis analogous to examples 13 and 147.

MS (FAB (LiI)): 1165 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.92 (d, 7Hz, 12H); 1.13 (s, 18H; 1.6-1.85 (m, 4H); 2.04 (m, 2H); 2.40-2.64 (m, 4H); 2.82 (dm, 14Hz, 2H); 3.18 (m, 2H); 3.32-3.52 (m, 6H); 3.58 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.22 (t, 8Hz, 2H); 7.1-7.56 (m, 20H); 7.72 (dd, 4Hz, 2H); 7.88 (m, 2H); 8.14 (m, 2H); 8.32 (d, 8Hz, 2H).

Example 150

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecane-7R,8R-diol

Synthesis analogous to t example 6 from 6S,9S-diamino-tetradecane-7R,8R-diol dihydrochloride (latter compound was prepared analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e from 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and n-butyl lithium).

MS (FAB(LiI)): 959 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.76-0.91 (m, 18H), 1.12-1.54 (m, 16H); 1.28 (s, 18H); 1.98 (m, 18H); 2.74 (dd, 12Hz, 14Hz, 2H); 2.87 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H);

3.22 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.14-4.32 (m, 4H); 4.46 (s, 2H); 7.0 (d, 8Hz, 2H); 7.14-7.31 (d, 4Hz, 10H); 7.38 (d, 9Hz, 2H); 7.70 (d, 9Hz, 2H).

Example 161

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecane-7R,8R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 150.

MS (FAB): 753 (M+H)⁺, 775 (M+Na)⁺, 735

Example 152

N,N'-bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecane-7R,8R-diol

Synthesis analogous to examples 13 and 150.

MS (FAB (LiI)): 1097 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.76 (m, 6H); 0.88 (d, 7Hz, 12H); 1.12 (s, 18H); c. 1.10-1.54 (m, 16H); 2.02 (m, 2H); 2.82 (dd, 12Hz, 2Hz, 2H); 3.16 (dd, 12Hz, 16Hz, 2H); 3.24 (m, 2H); 3.36-3.52 (m, 4H); 3.58 (dd, 8Hz, 13Hz, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.16 (t, 6Hz, 2H); 4.44 (s, 2H); 7.18 (d, 10Hz, 2H); 7.42-7.48 (m, 4H); 7.49-7.62 (m, 4H); 7.81 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.20 (d, 8Hz, 2H); 8.30 (d, 8.4Hz, 2H).

Example 153

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,8-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride (latter compound was

prepared analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e from 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and 3,4-methylenedioxyphenyl lithium).

MS (FAB): 1103 (M+Na)⁺, 1081 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.73 (d, 6Hz, 6H); 0.76 (d, 6Hz, 6H); 1.28 (s, 18H); 1.87 (m, 2H); 2.52-2.78 (m, 6H); 2.91 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3.26 (m, 2H); 4.11-4.22 (m, 4H); 4.35 (m, 2H); 4.66 (m, 2H); 5.84 (s, 2H); 5.86 (s, 2H); 6.63 (d, 8Hz, 2H); 6.69 (d, 8Hz, 2H); 6.75 (s, 2H); 6.99 (d, 9Hz, 2H); 7.13-7.33 (m, 10H); 7.45 (d, 9Hz, 2H); 7.59 (d, 9Hz, 2H).

Example 154

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 16 from 153.

MS (FAB): 881 (M+H)⁺, 863

Example 155

N,N'-bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to examples 13 and 153.

MS (FAB); 1241 (M+Na)⁺, 1219 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.73 (d, 7Hz, 6H); 0.78 (d, 7Hz, 6H); 1.10 (s, 18H); 1.89 (m, 2H); 2.55-2.72 (m, 4H); 2.79 (dm, 14Hz, 2H); 3.08 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); c. 3.22-3.43 (m, c. 6H); 3.58 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 5.75 (s, 2H); 5.78 (s, 2H); 6.68 (s, 2H); 6.80 (s, 2H); 7.25 (d, 9Hz, 2H); 7.39-7.45 (m, 4H); 7.54 (m, 6H); 7.80 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.15-8.25 (m, 4H).

Example 156

N,N'-bis-(α -(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-isoleucyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1181 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.63 (d, 7Hz, 6H); 0.73 (t, 7Hz, 6H); 0.99 (m, 2H); 1.11 (s, 18H); 1.32 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 2.63-2.88 (m, 6H); 3.07 (dd, 15Hz, 11Hz, 2H); c. 3.28-3.43 (m, c. 6H); 3.58 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4.09 (t, 8Hz, 2H); 4.48-4.62 (m, 4H); 7.03 (m, 2H); 7.12-7.31 (m, 10H); 7.43 (m, 4H); 7.54 (m, 4H); 7.81 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.15-8.25 (m, 4H).

Example 157

N,N'-bis-(N²- α -hexadecyl-sulfonyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to examples 11 and 58.

MS (FAB): 1330 (M+H)⁺

Example 158

N,N'-bis-(N²- α -tetradecanoyl)-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to examples 11 and 58.

MS (FAB): 1174 (M+H)⁺

Example 159

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-asparaginy)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6.

MS (FAB): 1045 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 1.27 (s, 18H); 2.20-2.78 (m, 10H); 2.90 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 4.14 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.64 (s, 2H); 6.88 (s, 4H); 7.02-7.37 (m, 24H); 8.04 (d, 8Hz, 2H).

Example 160

N,N'-bis-(L-phenylalanyl-L-asparaginyI)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 16 from 159.

MS (FAB): 823 (M+H)⁺

Example 161

N,N'-bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(naphthyl)-propionyl>L-asparaginyI)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13.

MS (FAB): 1183 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 1.17 (s, 18H); 2.22 (m, 2H); 2.37-2.76 (m, 10H); 2.90 (m, 2H); 3.25 (m, 4H); 3.58 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.62 (m, 2H); 6.93-7.60 (m, 24H); 7.77 (m, 2H); 7.90 (m, 2H); 8.22 (d, 8Hz, 2H); 8.33 (d, 8Hz, 2H).

Example 162

N,N'-bis-(<2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(4-pyridyl)-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride

Synthesis analogous to example 13.

2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(4-pyridyl)-propionic acid was used as racemate in the coupling; the diastereomer products were separated chromatographically.

Rf values: mobile solvent acetic ester/methanol/glacial acetic acid 60/40/1.

a) Rf = 0.50

b) Rf = 0.44

c) Rf = 0.33

MS (FAB):

a) isomer 1: 1055 (M+Na)⁺ 1033 (M+H)⁺

b) isomer 2: 1055 (M+Na)⁺ 1033 (M+H)⁺

c) isomer 3: 1055 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6):

a) isomer 1: 0.68 (d, 7Hz, 6H); 0.74 (d, 7Hz, 6H); 1.19 (s, 18H); 1.83 (m, 2H); 2.53-2.94 (m, 10H); c. 3.2-3.45 (m, c. 10H); 3.53 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4.06 (dd, 9Hz, 7Hz, 2H); 4.52 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 7.10-7.25 (m, 8H); 7.28 (d, 5Hz, 4H); 7.53 (d, 9Hz, 2H); 8.19 (d, 9Hz, 2H); 8.46 (d, 8Hz, 4H)

b) isomer 2: 0.38, 0.44, 0.65, 0.73 (d, each 7Hz, each 3H), 1.18, 1.28 (2s, each 9H); 1.70-1.88 (m, 2H); 2.54-3.05 (m, c. 11H); 3.15-3.60 (m, c. 10H); 3.87 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 4.03 (dd, 9Hz, 7Hz, 1H); 4.36-4.52 (m, 2H); c. 4.4-5.0 (1H); 7.00-7.30 (m, 14H); 7.41, 7.58, 8.18, 8.27 (4d, each 9Hz, each 1H); 8.43, 8.46 (2d, each 6Hz, each 1H)

c) isomer 3: 0.34 (d, 7Hz, 6H); 0.40 (d, 7Hz, 6H); 1.31 (s, 18H); 1.73 (m, 2H); 2.60-3.07 (m, 12H); 3.28 (s, 2H); 3.38-3.58 (m, 4H); 3.81 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 4.42 (m, 2H); c. 4.3-5.3 (2H); 7.03-7.30 (m, 14Hz), 7.43 (d, 9Hz, 2H); 8.28 (d, 9Hz, 2H); 8.43 (d, 6Hz, 4H).

Example 163

N,N'-bis-(\langle 2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 162.

2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-pyridyl)-propionic acid comes from the preliminary stage 2-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-3-(4-pyridyl)-propionic acid through oxidation with three instead of two equivalents of potassium peroxymonosulfate (Oxone^R) as in example 162.

MS (FAB): 1065 (M+H)⁺

Example 164

N,N'-bis-(\langle bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-acetyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 13. The synthesis of the bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-acetic acid was accomplished from bis-(hydroxymethyl)-maleic diethyl ester by reaction with hydrogen bromide and subsequent substitution of the β,β' -dibromoisobutyric acid with potassium tert.-butyl sulfide.

MS (FAB): 990 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.59 (d, 7Hz, 6H); 0.85 (d, 7Hz, 6H); 1.29 (s, 18H); 1.33 (s, 18H); 2.16 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.70-3.02 (m, 14H); 3.48 (br.s, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 5.33 (d, 8Hz, 2H); 6.47 (d, 8Hz, 2H); 7.20-7.28 (m, 10H).

Example 165

N,N'-bis-(\langle bis(-1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-acetyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to examples 164 and 13.

MS (FAB): 1118 (M+H)⁺

Example 166

N,N'-bis-(\langle 1-naphthyl>-acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 834 (M+H)⁺

Example 167

N,N'-bis-(\langle 1-naphthyloxy>-acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 866 (M+H)⁺

Example 168

N,N'-bis-(\langle 2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(4-tert.-butylphenyl)-hexane-3R-4R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 2S,5S-diamino-1,6-bis-(tert.-butylphenyl)-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride (latter compound was prepared analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e from 1,2-R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and 4-tert.-butylphenyl lithium).

MS (FAB): 1265 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0.67 (d, 7Hz, 6H); 0.76 (d, 7Hz, 6H); 1.09 (s, 18H); 1.11 (s, 18H); 1.87 (m, 2H); 2.60-2.85 (m, 6H); 3.08 (dd, 14Hz, 12Hz, 2H); 3.25-3.50 (m, 8H); 3.60 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4.06 (m, 2H); 4.52 (m, 2H); 7.10-7.22 (m, 8H); 7.27 (d, 9Hz, 2H); 7.34-7.62 (m, 8H); 7.80 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.22 (d, 8Hz, 4H).

Example 169

N,N'-bis-(α -(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 6 from 2S,5S-diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexane-3R,4R-diol dihydrochloride (latter compound was prepared analogous to examples 2, 2b, 2c and 2e from 1,2R-5R,6-diepoxy-3,4-O-isopropylidene-3R,4R-diol and 2,4-dimethoxyphenyl lithium).

MS (FAB): 1250 (M+H)⁺

Example 170

N,N'-bis-(2-(4-pyridyl)ethylsulfonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 836 (M+H)⁺

Example 171

N,N'-bis-(12-amino-dodecanoyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 892 (M+H)⁺

Example 172

N,N'-bis-(<2-quinolylcarbonyl>-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 831 (M+Na)⁺, 809 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.80 (d, 7Hz, 6H), 0.84 (d, 7Hz, 6H); 2.65 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2.83 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.34 (m, 2H); 4.43 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4.55 (m, 2H); 4.80 (m, 2H); 6.86 (m, 2H); 7.07 (t, 8Hz, 4H); 7.22 (d, 8Hz, 4H); 7.74 (m, 2H); 7.89 (m, 4H); 7.89 (m, 4H); 8.12 (d, 8Hz, 2H); 8.19 (m, 4H); 8.57 (d, 9Hz, 2H); 8.61 (d, 9Hz, 2H).

Example 173

N,N'-bis-(<2-quinolylcarbonyl>-L-asparaginy)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

Synthesis analogous to example 58.

MS (FAB): 861 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 2.33-2.78 (m, 8H); 3.30 (m, 2H); 4.33 (m, 2H); 4.70 (m, 4H); 4.70 (m, 4H); 6.80-8.22 (m, 26H); 8.59 (d, 8Hz, 2H); 8.92 (d, 8Hz, 2H).

Example 174

N,N'-bis-(tert-butoxycarbonyl)-2S,4-diamino-1,5-diphenyl-pentane-3-ol

2.3 g tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl were dissolved in 10 ml ethanol. After addition (at 0°C) of 0.05 ml tetramethyl guanidine and a solution of 2.42 g 2-nitro-1-phenyl ethane in 2 ml ethanol the solution was

permitted to warm to RT and stand overnight. The solution was concentrated, the remaining light oil (4.8 g) was used again directly.

4.7 g of the oil obtained above were dissolved in 70 ml ethanol. After the addition of 0.1 ml glacial acetic acid and 1 g Raney nickel the solution was shaken for 16 h at 50°C and 25 atm. hydrogen in a glass insert in the autoclave. The catalyst was filtered off; the eluate was evaporated to an oil. The residue was dissolved in water/1N HCl and extracted 4 times with acetic ester. The acetic ester extract was concentrated and used again directly (2.6 g).

2.57 g of the amino compound obtained above were dissolved in 25 ml dioxane at RT. After addition of 0.86 ml triethyl amine and 1.7 g di-tert.-butyldicarbonate the solution was stirred for another 30 min. The solution was concentrated and ice water, acetic ester and KHSO₄ were added up to pH 2. The acetic ester phase was washed with aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄ and concentrated. 3.3 g of an oil were obtained. This was further refined by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/methanol/glacial acetic acid 100/3/0.3). 2.2 g of product were obtained as a mixture of the diastereomers.

MS (FAB): 471 (M+H)⁺, 371, 315

Example 175

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropane

MS (FAB): 495 (M+Na)⁺, 473 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.97 (dd, 12H); 1.45 (s, 18H); 1.70 (t, 6Hz, 2H); 2.03 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 3.88 (dd, 2H); 5.09 (d, 2H); 7.21 (s, 2H).

Example 176

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropane-2-ol.

MS (FAB/LiCl): 495 (M + Li)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.97 (dd, 12H); 1.45 (s, 18H); 20.4 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.90 (dd, 2H); 3.95 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 7.18 (s, 1H); 7.49 (s, 1H).

Example 177

N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminoacetone

MS (FAB/LiCl): 493 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.98 (dd, 12H); 1.45 (s, 18H); 2.09 (m, 2H); 3.94 (dd, 2H); 4.10 (s, 2H); 4.18 (s, 2H); 5.20 (d, 2H); 7.50 (s, 2H).

Example 178

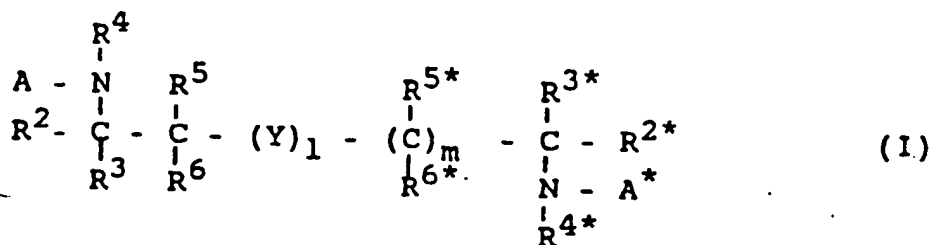
N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutane-2-on

MS (FAB): 523 (M+Na)⁺, 501 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0.95 (m, 12H); 1.43 (d, 18H); 2.09 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 5.23 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 7.17 (s, 1H).

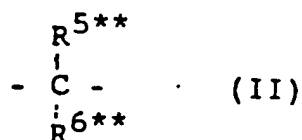
Claims

1. Compound of formula I



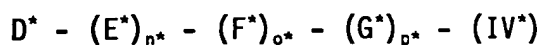
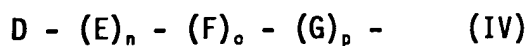
wherein

Y stands for oxygen, sulfur a radical of formula II or a radical of formula III



l and m, independent of each other, are 0 or 1;

A means a radical of formula IV and A* a radical of formula IV*



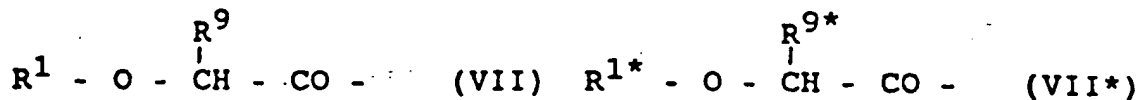
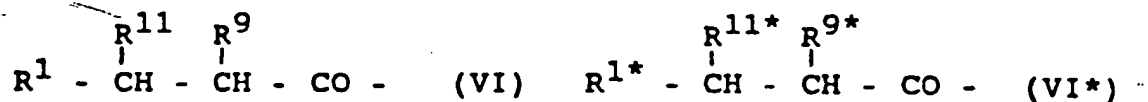
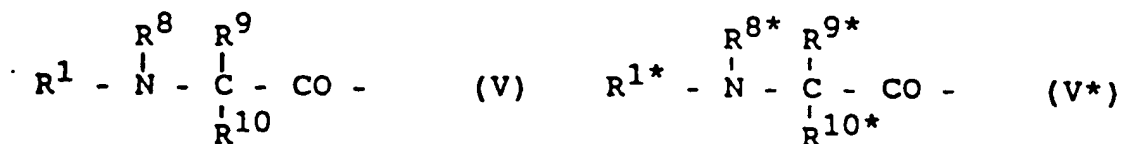
where

E, E*, F, F*, G and G*, independent of one another, stand for a natural or an unnatural amino acid, azaamino acid or imino acid;

n, n*, o, o*, p and p*, independent of one another, mean 0 or 1;

D stands for R¹ or a radical of formulas V, VI or VII, and

D* stands for R^{1*} or a radical of formulas V*, VI* or VII*



and wherein R^1 and R^{1*} , independent of each other, stand for

a₁)

- hydrogen
- carboxyl.
- (C₁-C₁₈)-alkyl, which may be simply or doubly unsaturated and which may be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series
- mercapto,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- carbamoyl
- (C₁-C₈)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- F, Cl, Br, I,
- amino
- amidino, which if appropriate can be substituted by one, two or three (C₁-C₈)-alkyl radicals,

- guanidino, which if appropriate can be substituted by one or two benzyloxycarbonyl radicals or by one, two, three or four (C₁-C₈)-alkyl radicals,
- (C₁-C₇)- alkylamino,
- di-(C₁ -C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonyl,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonylamino,
- Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy,
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkylthio,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- sulfamoyl,
- sulfo,
- carboxamido,
- formyl,
- hydrazono,
- imino,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to five (C₁-C₈)-alkanoxyloxy;
- mono-, bi- or tri-cyclic (C₃-C₁₈)-cycloalkyl,

- (C₃-C₁₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, the cycloalkyl part in each case being substituted if appropriate by one or two identical or different radicals from the series

- F, Cl, Br, I,
- carboxy,
- carbamoyl,
- carboxymethoxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkyloxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- di-(C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- amidino,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- hydrazono,
- imino,
- guanidino,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino
- (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino and

- trifluoromethyl;
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, wherein the aryl part in each case is substituted if appropriate by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- mono-, di- or tri-hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- trifluoromethyl,
- formyl,
- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- nitro,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- carboxy,
- carboxymethoxy,
- amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,

- (C₁-C₇)-alkoxycarbonylmethoxy,
- carbamoyl,
- sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- sulfo-(C₁-C₈)-alkyl
- guanidino (C₁-C₈)-alkyl and
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

where in each case het stands for the radical of a 5- to 7-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be benzanellated, aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three or four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be substituted with 1 to 6 hydroxy and which, if appropriate, is mono-, di- or tri-substituted as defined for (C₆-C₁₄)-aryl under a₁) and/or with oxo,

or mean a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*},

or

a₂)

- a radical of formula VIII or VIII*

$R^{1a}-W$ (VIII)

$R^{1a*}-W^*$ (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R^1 and R^{1*} under a_1) and W and W^* stand for $-CO-$, $-CS-$, $O-CO-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-S-$, $-NHSO_2-$, $-NHCO-$, $-CH(OH)-$, $N(OH)-$ or $-CO-V-$ with V meaning a peptide with 1 to 10 amino acids;

or wherein R^1 and R^{1*} , independent of each other, together with R^{11} or R^{12} and the atoms that carry them form monocyclic or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-12 ring members which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which may be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a_3)

- a glycosyl radical, preferably a glucofuranosyl or glucopyranosyl radical, which is derived from naturally occurring aldotetroses, aldopentoses, aldohexoses, ketopentoses, ketohexoses, desoxyaldoses, aminoaldoses and oligosaccharides as well as their stereoisomers;

R^2 and R^{2*}

are defined independent of each other like R^1 and R^{1*} under a_1) or a_2) or together with R^4 or R^{4*} and the atoms carrying them form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members, or together with R^3 or R^{3*} and the atoms carrying them form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

R^3 and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- (C_1-C_3) -alkyl;

R^4 and R^{4*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C₁-C₈)-alkyl;

R⁵, R^{5*} and R^{5**},

independent of one another, mean

- hydrogen.
- hydroxy,
- amino or
- carboxy, or

with R⁶, R^{6*} or R^{6**} together with the carbon atoms carrying these, in each case independent of one another, form a keto group;

R⁶, R^{6*} and R^{6**},

independent of one another, mean

- hydrogen or
- (C₁-C₆)-alkyl or

in the case of l=0, R⁶ and R^{6*} can possibly form a common bond;

R⁷ means

- hydrogen,
- hydroxy or
- (C₁-C₆)-alkyl;

R⁸ and R^{8*},

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C₁-C₈)-alkyl, or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members;

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^1 or R^{1*} under a_1), stand for hydroxy or (C_1-C_4) -alkanoyloxy, or together with R^{10} or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

or

together with R^{11} or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which possibly can be oxidized to sulfoxide or sulfone; or can contain 1 nitrogen atom, the ring system possibly being substituted by amino;

R^{10} and R^{10*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C_1-C_6) -alkyl;

R^{11} and R^{11*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- (C_1-C_4) -alkanoyloxy or
- (C_1-C_8) -alkyl;

R^{12} , R^{12*} , R^{13} and R^{13*} ,

independent of one another, mean

- hydrogen,
- (C_1-C_8) -alkyl which can be substituted by
- amino,

- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- mercapto,
- carboxy,
- hydroxy or
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₃-C₇)-cycloalkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl which in the aryl part can be substituted as described for R¹ or R^{1*},
- het or
- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

or where R¹² and R¹³ or R^{12*} and R^{13*} together with the nitrogen atoms carrying these form monocyclic or bicyclic, saturated, partly unsaturated or aromatic ring systems which in addition to carbon can also contain 1 or 2 nitrogen atoms, 1 sulfur atom or 1 oxygen atom as further ring members and which can be substituted by

(C₁-C₄)-alkyl,

where

in the compounds of formula I cited above, one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced by -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-(cis and trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- and -P(O)(OR¹⁵)NH-, or also by an amide group with reversed polarity (-NHCO-);

wherein R¹⁴ and R¹⁵,

independent of each other, stand for

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

2. Compound of formula I according to claim 1, characterized in that the radicals and symbols with and without asterisk are in each case identical.

3. Compound of formula I according to claims 1 and 2, characterized in that the compound is C₂-symmetrical.

4. Compound of formula I according to claims 1-3, characterized in that

Y stands for a radical of formula II or a radical of formula II;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p and p* are defined as in claim 1;

E, E*, F, F*, G and G*, independent of each other, stand for a natural or unnatural α -amino acid or α -imino acid;

R¹ and R^{1*},

independent of each other, stand for

a₁) - hydrogen,

- carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-alkyl, which may be simply saturated and which may be substituted by up to 2 identical or different radicals from the series

- hydroxy,

- (C₁-C₄)-alkoxy,

- carbamoyl,

- (C₁-C₈)-alkanoyloxy,

- carboxy,

- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

- F,

- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonyl,
- benzyloxycarbonylamino,
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to four (C₁-C₈)-alkanoyloxy;
- mono- or bicyclic (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl where in each case the cycloalkyl part is substituted by one or two identical or different radicals from the series
- F,
- carboxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylamino and
- di-(C₁-C₄)-alkylamino;
- (C₆-C₁₀)-aryl,

- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wherein the alkyl part in each case is possibly substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- carboxy,
- carbamoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,

where het in each case stands for a 5- to 6-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three

of four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be substituted with 1 to 4 hydroxy and which can possibly be mono- or di-substituted as defined for (C₆-C₁₀)-aryl under a₁) and/or with oxo,

or means a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*} or,

a₂) - a radical of formula VIII or VIII*

R^{1a} - W (VIII)

R^{1a*} - W* (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R¹ and R^{1*} under a₁) and W or W* stand for -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO- OR -CH(OH)-;

or wherein R¹ and R^{1*} independent of each other together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form monocyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-8 ring members, which in addition to carbon also can contain 1 sulfur atom, which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a₃) - a glycosyl radical that is defined as in claim 1;

R² and R^{2*},

independent of each other, mean

b₁) hydrogen,

- carboxy,

- (C₁-C₁₀)-alkyl which is possibly simply or doubly unsaturated and which is possibly substituted by up to 3 identical or different radicals from the series

-hydroxy,

- (C₁-C₇)-alkoxy,

- (C₁-C₇)-alkylthio,

- (C₁-C₇)-alkylsulfinyl,

- (C₁-C₇)-alkylsulfonyl,

- (C₁-C₇)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- Cl, Br,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonylamino or
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino;
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part in each case possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino and
- trifluoromethyl; or

- het-(C₁-C₆)-alkyl, het standing for the radical of a 5- or 6-member monocyclic or 9- to 10-member bicyclic, possibly partly or completely hydrogenated heteroaromatic compound with at least 1 C atom, 1-4 N atoms and/or 1-2 S atoms and/or 1-2 O atoms as ring members, which is possibly mono- or di-substituted as described in claim 1 for the aryl part; or

b₂) together with R⁴ or R^{4*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can also be annelated, with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl,

or together with R³ or R^{3*} and the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3-8 ring members;

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- methyl or
- ethyl;

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of each other are as defined in claim 1;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁷

means

- hydrogen,
- hydroxy or
- C₁-C₄)-alkyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can additionally be annelated with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² or R^{2*} under b₁), or mean (C₁-C₈)-alkyl, or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members;

or

together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring elements, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹¹ and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy or
- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹², R^{12*}, R¹³ and R^{13*}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl, which can be substituted by
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- carboxy,
- hydroxy or
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₁₄)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl, which can be substituted as described for R¹ or R^{1*},
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- het or
- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

it being possible in the aforementioned compounds of formula I for one or more amide groups (-CONH-) of the main chain to be replaced by a group consisting of -CH₂-NR¹⁴-, -CH₂-O-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- or by an amide group of reverse polarity (-NHCO-);

R¹⁴ stands for

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

5. Compounds of formula I as described in claims 1 to 4, characterized in that

Y stands for a radical of formula II or a radical of formula III;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* are defined as in claim 1,

p and p* stand for 1;

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, which in the phenyl part can be substituted as in claim 4,
- possibly protected mono- or di-amino-(C₁-C₁₂)-alkyl or amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl or amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, such as -2-amino-3-phenyl-propyl,
- mono-, di-, tris-, tetra-, penta- or hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl or -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, tri- or tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,

- (C₁-C₁₄)-alkanoyl,
- possibly protected amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₁-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylsulfonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- benzoyl, benzenesulfonyl or (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl or -sulfonyl
possibly substituted by amino, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or
(C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl or (C₁-C₁₀)
substituted by possibly protected amino and hydroxy,
- 9-flourenylmethoxycarbonyl,
- ketohexosyl,
- ketopentosyl,
- deoxyhexoketosyl,
- dexoypentoketosyl,
- aldohexosyl,
- aldopentosyl,
- deoxyhexoaldosyl,
- deoxypentoaldosyl,
- 2-amino-2-deoxyhexosyl

- 2-acetamido-2-deoxyhexosyl,
- lactosyl or
- maltosyl, it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-carbonyl or -sulfonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or -sulfonyl,
- het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or -sulfonyl,

het in each case standing for

furyl, thienyl, benzothienyl, benzodioxolanyl, pyrrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolidyl, piperidyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, tetrahydrothienyl, indolyl, quinolyl or isoquinolyl,

it also being possible for these to be substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino and oxido;

R² and R^{2*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₈)-alkyl, which is possibly substituted by up to 2 identical or different radicals from the series
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,

- (C₁-C₄)-alkylthio,
- (C₁-C₄)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino, or
- (C₃-C₁₀)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl and
- amino, or

- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as for R¹ or R^{1*},

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl,

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl,

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of one another mean

- hydrogen,

- hydroxy,

- amino or

- carboxy;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen or

- methyl;

R⁷ means

- hydrogen,

- hydroxy or

- methyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,

- methyl, ethyl or n-propyl, or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a 2-azabicyclooctane skeleton;
R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² and R^{2*} in claim 4, or mean (C₁-C₈)-alkanoyloxy or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic ring systems with 5 to 7 ring members;

or together with R¹¹ or R^{11*} form a thiochroman system the sulfur atom of which can if appropriate be oxidized to sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl;

R¹¹ and R^{11*} are defined as in claim 4;

in the aforementioned compounds of formula I one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced as defined in claim 4;

R¹⁴ stands for

- hydrogen or

- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

6. Compound of formula I as contained in claims 1 to 5, characterized in that

R^1 and R^{1*}

independent of each other stand for

a_1) - hydrogen,

- carboxyl,

- (C_1-C_{16}) -alkylsulfonyl

- (C_1-C_8) -alkylsulfinyl,

- (C_1-C_8) -mono-, di- or tri-hydroxyalkylsulfonyl,

- hydroxy- (C_1-C_{10}) -alkanoyl,

- mono-, di-, tri- or tetra-hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl,

- (C_1-C_8) -alkanoyloxy- (C_1-C_{10}) alkyl,

- 1,2-diacetoxyethyl,

- 1,2,3-triacetoxypropyl,

- (C_1-C_{14}) -alkanoyl,

- amino- (C_1-C_{12}) -alkanoyl,

- N- (C_1-C_4) -alkoxycarbonylamino- (C_1-C_8) -alkyl,

- di- (C_1-C_7) -alkylamino- (C_2-C_{11}) -alkanoyl,

- (C_3-C_9) -cycloalkylcarbonyl,

- amino- (C_3-C_8) -cycloalkylcarbonyl,

- amino- (C_3-C_8) -cycloalkylsulfonyl,

- phenyl,

- (C_6-C_{10}) -aryl- (C_2-C_{11}) -alkanoyl,

- (C_6-C_{10}) -aryloxy- (C_2-C_{11}) -alkanoyl,

- benzoyl or benzenesulfonyl, possibly substituted by halogen, amino, (C_1-C_7) -alkyl, (C_1-C_7) -alkoxy or (C_1-C_7) -alkoxycarbonyl,

- benzylsulfonyl, benzylsulfinyl or benzylthio, possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- 4-chlorobenzylsulfonyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₁₂)-alkanoyl which is substituted by hydroxy, amino and possibly by phenyl or cyclohexyl,
- possibly protected, amino-substituted (C₆-C₁₀)-aryl- or (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₈)-alkyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl,
- hexosyl or pentosyl
- 6-deoxyhexosyl,
- amino sugar radicals,
- lactosyl,
- maltosyl,

it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,

- het,
- het-carbonyl or het-sulfonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₁-C₆)-alkanoyl
- het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl or

- het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,

het standing in each case for

- pyrrolyl,

- imidazolyl,

- pyridyl,

- pyrimidyl,

- pyrrolidyl,

- piperidyl,

- morpholino,

- quinolyl or

- isoquinolyl,

and also possibly being substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino;

R² and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,

- carboxyl,

- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, n-pentyl, n-hexyl,

- cyclohexyl,

- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,

- 4-methylcyclohexylmethyl,

- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydronaphthylmethyl,

- phenyl,

- benzyl,

- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-tert.-butoxybenzyl
- 4-hydroxybenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- (benzodioxolane-5-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 4-pyridyl,- 4-(N-oxidopyridyl),
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)-ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- imidazole-4-yl-methyl, imidazole-1-yl-methyl,
- 2-thiazolylmethyl,
- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,

- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ethyl

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{10} and R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- hydroxy or
- amino;

R^7 means

- hydroxy or
- methyl;

R^8 and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen or

together with R^9 or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclooctane skeleton;

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^2 or R^{2*} or mean

- hydroxy,
- acetoxy,
- tert.-butoxymethyl,
- 3-guanidinopropyl,
- carbamoylmethyl, carbamoylethyl,
- carboxymethyl, carboxyethyl,

- mercaptomethyl,
- (1-mercapto-1-methyl)ethyl,
- aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl,
- N,N-dimethylamino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-benzyloxycarbonyl ethyl, benzyloxycarbonylmethyl,
- tert.-butylsulfonylmethyl,
- 4-benzylcarbonylaminobutyl;

R^{11} and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy or
- acetoxy,

and in the aforementioned compounds of this invention one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced by $-CH_2NR^{14}-$ or $-CH(OH)CH_2-$;

R^{14} stands for

- hydrogen or
- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

7. Compound of formula I as contained in claims 1 to 6, characterized in that

R^1 and R^{1*}

independent of each other stand for

- a_1) - hydrogen,
- carboxyl,
- (C_1-C_{16}) -alkylsulfonyl,

- (C₁-C₈)-mono- or -dihydroxyalkylsulfonyl,
 - mono-, di- or trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl,
 - (C₁-C₈)-alkoxycarbonyl,
 - (C₁-C₁₄)-alkanoyl,
 - amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
 - 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
 - (C₁-C₄)-alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 1,2-diacetoxyethyl,
 - 1,2,3-triacetoxypropyl,
 - phenyl
 - benzolsulfonyl possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy,
 - benzolsulfonyl, -sulfinyl or -thio possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy,
 - het or het-sulfonyl,
 - het-(C₁-C₄)-alkanoyl,
 - het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- het in each case standing for
- pyrrolyl,
 - imidazolyl,
 - pyridyl,
 - pyrimidyl,
 - pyrrolidyl,
 - quinolyl,

- isoquinolyl,
- piperidyl or
- morpholino,

it also being possible that this radical is substituted by one or two identical or different radicals from the group methyl, amino and (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,

- amino-(C₃-C₆)-cycloalkylcarbonyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyl, which is substituted by hydroxy and amino and possibly by phenyl or cyclohexyl,
- possibly protected amino-substituted phenyl- or cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonylamino,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl,
- hexosyl or pentosyl, it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or the furanose form,

R² and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,
- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,

- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl or
- 3,4-dimethylenedioxybenzyl,
- 2-(4-pyridyl)ethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} AND R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- hydroxy;

R^8 and R^{8*} independent of each other are defined as in claim 6,

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^9 and R^{9*} in claim 6;

R^{11} and R^{11*} independent of each other are defined as in claim 6,

as well as their physiologically tolerated salts.

8. Compound of formula I as contained in claims 1 to 7, characterized in that

Y stands for a radical of formula III;

l means 0 or 1;

m means 1;

A, A*, D and D* are defined as in claim 1;

n, n*, o, o*, p and p* independent of one another mean 1;

E, E*, F, F*, G and G* independent of one another stand for an amino acid from the series Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva or Npg;

R¹ and R^{1*} independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- methylsulfonyl,
- tert.-butylsulfonyl,
- tert.-butoxycarbonyl,
- 2-hydroxyethylsulfonyl,
- 1,2,3-trihydroxypropyl,
- 1,2,3-triacetoxypropyl,
- benzyloxycarbonyl,
- 4-methylphenylsulfonyl,
- 4-chlorobenzylthio,
- benzylsulfinyl,
- 4-chlorobenzylsulfonyl,
- hexadecylsulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- 2-amino-3-phenyl-propyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,

- deoxyfructos-1-yl,
- mannofuranosyl,
- 4-aminocyclohexylcarbonyl,
- 2-quinolylcarbonyl,
- 4-pyridylthio-acetyl,
- 2-quinolyl carbonyl,
- 1-naphthylacetyl,
- 1-naphthyloxyacetyl,
- 1-(4-pyridyl)-ethylsulfonyl,
- 12-aminododecanoyl,
- 4-(N-oxidopyridyl),
- 4-pyridyl,
- tetradecanoyl,
- phenyl,
- amino or
- tert.-butoxycarbonylamino;

R^2 and R^{2*} independent of each other mean

- hydrogen,
- 2-(4-pyridyl)ethyl,
- isopropyl,
- isobutyl,
- n-pentyl,
- benzyl,
- 3,4-methylenedioxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,

- 2-phenylethyl or

- cyclohexylmethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} and R^{10*} mean

- hydrogen;

R^5 and R^{5*} independent of each other mean

- hydrogen or

- hydroxy;

R^8 and R^{8*} mean

- hydrogen, or together with R^9 or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3,4-diyl system;

R^9 and R^{9*} independent of each other mean

- hydrogen,

- hydroxy,

- acetoxy,

- n-propyl,

- isopropyl,

- isobutyl,

- aminomethyl,

- 4-aminobutyl,

- hydroxymethyl,

- tert.-butoxymethyl,

- aminocarbonylmethyl,

- 2-benzyloxycarbonyl-ethyl,

- 4-benzylcarbonylamino-butyl,

- N,N'-di(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,

- cyclohexyl,

- cyclohexylmethyl,
- benzyl,
- 2-phenyl-ethyl,
- 4-hydroxy-benzyl,
- 4-methoxy-benzyl,
- 4-tert.-butoxy-benzyl,
- 1-naphthylmethyl,
- 2-thienylmethyl,
- 1-imidazolyl-methyl,
- 3-indolyl-methyl,
- 4-pyridylmethyl,
- 4-(N-oxidopyridyl)methyl,
- 2-methylthio-ethyl,
- 2-methylsulfonyl-ethyl,
- tert.-butylsulfonyl-methyl or
- 2-carboxyl-ethyl;

R¹¹ and R^{11*} independent of each other mean

- hydrogen
- hydroxy or
- acetoxy;

it being possible in the aforementioned compounds that one or more amide groups (-CONH-) of the main chain are replaced by -CH₂NH- or -CH(OH)CH₂-; as well as their physiologically tolerated salts.

9. Compound of formula I as contained in claims 1 to 8, characterized in that

l = 0;

$m = 1;$

$n + o + p = 1;$

D and D* stand for a radical of formula VI or VI*;

R¹ and R^{1*} mean

- (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, which can possibly be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series

- hydroxy,

- amino or

- carboxy;

R² and R^{2*} independent of each other mean

- hydrogen,

- carboxyl,

- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,

- cyclohexyl,

- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,

- 4-methylcyclohexylmethyl,

- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydroanaphthylmethyl,

- phenyl,

- benzyl,

- 2-phenylethyl,

- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,

- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,

- 2,4,6-trimethylenzyl,

- 4-tert.-butylbenzyl,

- 4-tert.-butoxybenzyl,

- 4-hydroxybenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- (benzodioxolane-4-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)-ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- imidazol-4-yl-methyl, imidazol-1-yl-methyl,
- 2-thiazolylmethyl,
- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,
- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ethyl or
- 2-(methylsulfonyl)ethyl;

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}, R¹¹ and R^{11*} mean

- hydrogen;

R⁵ and R^{5*} mean

- hydroxy;

R⁹ and R^{9*}

are defined as in claim 8;

as well as their physiologically tolerated salts.

10. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9, characterized in that a fragment with terminal carboxyl group or its reactive derivative is coupled to a corresponding fragment with free amino group, possibly for the protection of other functional groups (a) temporarily introduced protective group(s) is split off, and the compound thus obtained is, if appropriate, converted into its physiologically tolerated salt.

11. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 as a drug.

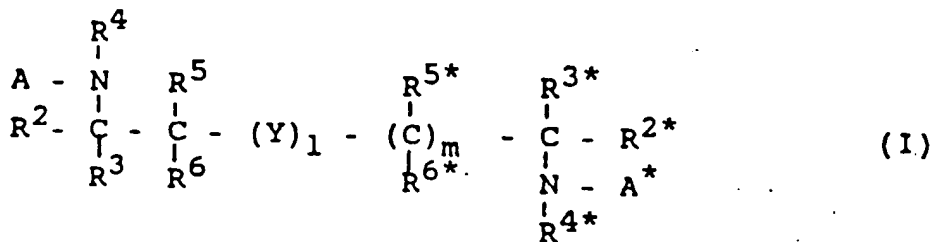
12. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 for inhibiting retroviral proteases.

13. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 in the treatment of "acquired immune deficiency syndrome."

14. Pharmaceutical agent containing a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 as well as one or more carriers, if appropriate.

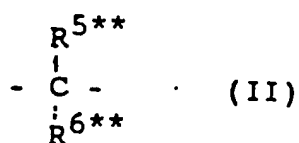
Patent claims for the following treaty countries: ES, GR

1. Process for the production of a compound of formula I



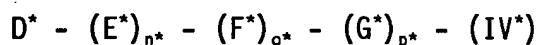
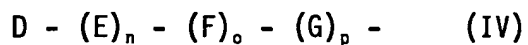
wherein

Y stands for oxygen, sulfur, a radical of formula II or a radical of formula III



l and m, independent of each other, are 0 or 1;

A means a radical of formula IV and A* a radical of formula IV*



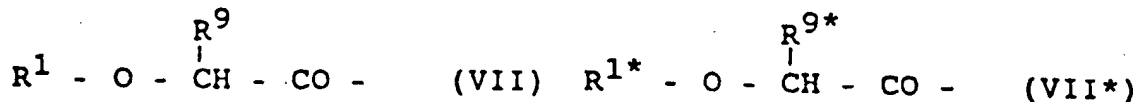
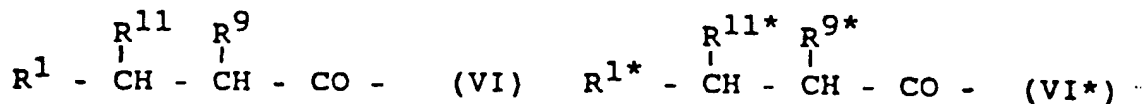
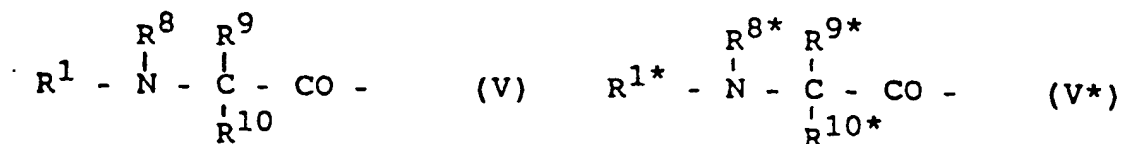
where

E, E*, F, F*, G and G*, independent of one another, stand for a natural or an unnatural amino acid, azaamino acid or imino acid;

n, n*, o, o*, p and p*, independent of one another, mean 0 or 1;

D stands for R¹ or a radical of formulas V, VI or VII, and

D* stands for R^{1*} or a radical of formulas V*, VI* or VII*



and wherein R¹ and R^{1*}, independent of each other, stand for

a₁)

- hydrogen
- carboxyl.
- (C₁-C₁₈)-alkyl, which may be simply or doubly unsaturated and which may be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series
- mercapto,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- carbamoyl
- (C₁-C₈)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- F, Cl, Br, I,
- amino
- amidino, which if appropriate can be substituted by one, two or three (C₁-C₈)-alkyl radicals,
- guanidino, which if appropriate can be substituted by one or two benzyloxycarbonyl radicals or by one, two, three or four (C₁-C₈)-alkyl radicals,
- (C₁-C₇)- alkylamino,
- di-(C₁ -C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonyl,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonylamino,
- phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₆)-alkylsulfonyl,

- (C₁-C₆)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkylthio,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- sulfamoyl,
- sulfo,
- carboxamido,
- formyl,
- hydrazono,
- imino,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to five (C₁-C₆)-alkanoxyloxy;
- mono-, bi- or tri-cyclic (C₃-C₁₈)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, the cycloalkyl part in each case being substituted if appropriate by one or two identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- carboxy,
- carbamoyl,
- carboxymethoxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkyloxycarbonyl,
- amino,

- (C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- di-(C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- amidino,
- hydroxamino,
- hydroximino,
- hydrazono,
- imino,
- guanidino,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkoxysulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino
- (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino and
- trifluoromethyl;
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, wherein the aryl part in each case is substituted if appropriate by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- mono-, di- or tri-hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- trifluoromethyl,
- formyl,

- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- nitro,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- carboxy,
- carboxymethoxy,
- amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonylmethoxy,
- carbamoyl,
- sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- sulfo-(C₁-C₈)-alkyl
- guanidino (C₁-C₈)-alkyl and
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

- het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

where in each case het stands for the radical of a 5- to 7-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be benzanellated, aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three or four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be substituted with 1 to 6 hydroxy and which, if appropriate, is mono-, di- or tri-substituted as defined for (C₆-C₁₄)-aryl under a₁) and/or with oxo,

or mean a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*},

or

a₂)

- a radical of formula VIII or VIII*

R^{1a}-W (VIII)

R^{1a*}-W* (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R¹ and R^{1*} under a₁) and W and W* stand for -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- or -CO-V- with V meaning a peptide with 1 to 10 amino acids;

or wherein R¹ and R^{1*}, independent of each other, together with R¹¹ or R¹² and the atoms that carry them form monocyclic or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-12 ring members which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which may be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a₃)

- a glycosyl radical, preferably a glucofuranosyl or glucopyranosyl radical, which is derived from naturally occurring aldotetroses, aldopentoses, aldohexoses, ketopentoses, ketohexoses, desoxyaldoses, aminoaldoses and oligosaccharides as well as their stereoisomers;

R² and R^{2*}

are defined independent of each other like R¹ and R^{1*} under a₁) or a₂) or together with R⁴ or R^{4*} and the atoms carrying them form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members, or together with R³ or R^{3*} and the atoms carrying them form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- (C₁-C₃)-alkyl;

R⁴ and R^{4*},

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C₁-C₈)-alkyl;

R⁵, R^{5*} and R^{5**},

independent of one another, mean

- hydrogen.
- hydroxy,
- amino or
- carboxy, or

with R^6 , R^{6*} or R^{6**} together with the carbon atoms carrying these, in each case independent of one another, form a keto group;

R^6 , R^{6*} and R^{6**} ,

independent of one another, mean

- hydrogen or
- (C_1-C_6) -alkyl or

in the case of $l=0$, R^6 and R^{6*} can possibly form a common bond;

R^7 means

- hydrogen,
- hydroxy or
- (C_1-C_6) -alkyl;

R^8 and R^{8*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C_1-C_8) -alkyl, or together with R^8 or R^{8*} and the atoms carrying these form mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5 to 12 ring members;

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^1 or R^{1*} under a_1), stand for hydroxy or (C_1-C_4) -alkanoyloxy, or together with R^{10} or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3 to 12 ring members;

or

together with R^{11} or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom, which possibly can be

oxidized to sulfoxide or sulfone; or can contain 1 nitrogen atom, the ring system possibly being substituted by amino;

R^{10} and R^{10*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen or
- (C_1-C_6) -alkyl;

R^{11} and R^{11*} ,

independent of each other, mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- (C_1-C_4) -alkanoyloxy or
- (C_1-C_8) -alkyl;

R^{12} , R^{12*} , R^{13} and R^{13*} ,

independent of one another, mean

- hydrogen,
- (C_1-C_8) -alkyl which can be substituted by
- amino,
- (C_1-C_4) -alkylamino,
- di- (C_1-C_4) -alkylamino,
- mercapto,
- carboxy,
- hydroxy or
- (C_1-C_4) -alkoxy,
- (C_3-C_7) -cycloalkyl,
- (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl,

- (C₆-C₁₄)-aryl, - (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl which in the aryl part can be substituted as described for R¹ or R^{1*},

- het or

- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

or where R¹² and R¹³ or R^{12*} and R^{13*} together with the nitrogen atoms carrying these form monocyclic or bicyclic, saturated, partly unsaturated or aromatic ring systems which in addition to carbon can also contain 1 or 2 nitrogen atoms, 1 sulfur atom or 1 oxygen atom as further ring members and which can be substituted by

(C₁-C₄)-alkyl,

where

in the compounds of formula I cited above, one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced by -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, CH₂CH₂-, -CH=CH-(cis and trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, CH₂SO₂-, -COO-, P(O)(OR¹⁵)CH₂- and -P(O)(OR¹⁵)NH-, or also by an amide group with reversed polarity (-HCHO-);

wherein R¹⁴ and R¹⁵,

independent of each other, stand for

- hydrogen or

- (C₁-C₄)-alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts, characterized in that a fragment with terminal carboxyl group or its reactive derivative is coupled with a corresponding fragment with free amino group, possibly (a) temporarily introduced protective group(s) for the protection of other functional groups is split off, and the compound thus obtained is converted, if appropriate, into its physiologically tolerated salt.

2. Process for the production of a compound of formula I as contained in claim 1, characterized in that the radicals and symbols with and without asterisk are identical in each case.

3. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 and 2, characterized in that the compound is C_2 -symmetrical.

4. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 3, characterized in that Y stands for a radical of formula II or a radical of formula III;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p and p* are defined as in claim 1;

E, E*, F, F*, G and G*, independent of each other, stand for a natural or unnatural α -amino acid or α -imino acid;

R¹ and R^{1*},

independent of each other, stand for

a₁) - hydrogen,

- carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-alkyl, which may be simply saturated and which may be substituted by up to 2 identical or different radicals from the series

- hydroxy,

- (C₁-C₄)-alkoxy,

- carbamoyl,

- (C₁-C₈)-alkanoyloxy,

- carboxy,

- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

- F,

- amino,

- (C₁-C₇)-alkylamino,

- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonyl,
- benzyloxycarbonylamino,
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- a radical CONR¹²R¹³ or CONR^{12*}R^{13*},
- by up to six hydroxy or
- by up to four (C₁-C₈)-alkanoyloxy;
- mono- or bicyclic (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl where in each case the cycloalkyl part is substituted by one or two identical or different radicals from the series
- F,
- carboxy,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylamino and
- di-(C₁-C₄)-alkylamino;
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl or

- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wherein the alkyl part in each case is possibly substituted by one, two or three identical or different radicals from the series

- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- carboxamido,
- mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- carboxy,
- carbamoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino;
- het,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
- het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,

where het in each case stands for a 5- to 6-member monocyclic or 8- to 10-member bicyclic ring system which can be aromatic, partly hydrogenated or completely hydrogenated, which can contain as heteroelements one, two, three or four different radicals from the group N, O, S, NO, SO, SO₂, which can be

substituted with 1 to 4 hydroxy and which can possibly be mono- or di-substituted as defined for (C₆-C₁₀)-aryl under a₁) and/or with oxo,

or means a radical NR¹²R¹³ or NR^{12*}R^{13*} or,

a₂) - a radical of formula VIII or VIII*

R^{1a} - W (VIII)

R^{1a*} - W* (VIII*)

wherein R^{1a} and R^{1a*} are defined like R¹ and R^{1*} under a₁) and W or W* stand for -CO-, -O-CO-, SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO- OR -CH(OH)-;

or wherein R¹ and R^{1*} independent of each other together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form monocyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 5-8 ring members, which in addition to carbon also can contain 1 sulfur atom, which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

a₃) - a glycosyl radical that is defined as in claim 1;

R² and R^{2*},

independent of each other, mean

b₁) hydrogen,

- carboxy,

- (C₁-C₁₀)-alkyl which is possibly simply or doubly unsaturated and which is possibly substituted by up to 3 identical or different radicals from the series

-hydroxy,

- (C₁-C₇)-alkoxy,

- (C₁-C₇)-alkylthio,

- (C₁-C₇)-alkylsulfinyl,

- (C₁-C₇)-alkylsulfonyl,

- (C₁-C₇)-alkanoyloxy,

- carboxy,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- Cl, Br,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-aralkoxycarbonylamino or
- 9-fluorenylmethoxycarbonylamino;
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part in each case possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br, I,
- hydroxy,
- (C₁-C₇)-alkoxy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino and
- trifluoromethyl; or

- het-(C₁-C₆)-alkyl, het standing for the radical of a 5- or 6-member monocyclic or 9- to 10-member bicyclic, possibly partly or completely hydrogenated heteroaromatic compound with at least 1 C atom, 1-4 N atoms and/or 1-2 S atoms and/or 1-2 O atoms as ring members, which is possibly mono- or di-substituted as described in claim 1 for the aryl part; or

b₂) together with R⁴ or R^{4*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can also be annelated, with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl,

or together with R³ or R^{3*} and the atoms carrying these form cyclic, saturated or partly unsaturated ring systems with 3-8 ring members;

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- methyl or
- ethyl;

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of each other are as defined in claim 1;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁷

means

- hydrogen,
- hydroxy or
- C₁-C₄)-alkyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form pyrrolidine or piperidine, which in each case can additionally be annelated with cyclopentyl, cyclohexyl or phenyl;

R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² or R^{2*} under b₁), or mean (C₁-C₈)-alkyl, or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring members;

or

together with R¹¹ or R^{11*} and the atoms carrying these form a mono- or bicyclic, saturated or partly unsaturated ring system with 5-12 ring elements, which in addition to carbon can also contain 1 sulfur atom which can possibly be oxidized to sulfoxide or sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹¹ and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy or
- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹², R^{12*}, R¹³ and R^{13*}

independent of one another mean

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl, which can be substituted by
- amino,
- (C₁-C₄)-alkylamino,
- di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- carboxy,
- hydroxy or
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl, which can be substituted as described for R¹ or R^{1*},
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- het or
- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as described for R¹ or R^{1*},

it being possible in the aforementioned compounds of formula I for one or more amide groups (-CONH-) of the main chain to be replaced by a group consisting of -CH₂-NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- or by an amide group of reverse polarity (-NHCO-);

R¹⁴ stands for

- hydrogen or
- (C₁-C₄)-alkyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

5. Process for the production of a compound of formula I as described in claims 1 to 4, characterized in that

Y stands for a radical of formula II or a radical of formula III;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* are defined as in claim 1, p and p* stand for 1;

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl,
- (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, which in the phenyl part can be substituted as in claim 4,
- possibly protected mono- or di-amino-(C₁-C₁₂)-alkyl or amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl or amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, such as -2-amino-3-phenyl-propyl,
- mono-, di-, tris-, tetra-, penta- or hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl or -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- mono-, di-, trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, tri- or tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,

- (C₁-C₁₄)-alkanoyl,
 - possibly protected amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
 - di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₁-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
 - amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
 - amino-substituted (C₃-C₉)-cycloalkylsulfonyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - benzoyl, benzenesulfonyl or (C₆-C₁₉)-aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl
- or -sulfonyl possibly substituted by amino, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
 - substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl
 - (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl or (C₁-C₁₀)
- substituted by possibly protected amino and hydroxy,
- 9-flourenylmethoxycarbonyl,
 - ketohexosyl,
 - ketopentosyl,
 - deoxyhexoketosyl,
 - dexoypentoketosyl,
 - aldohexosyl,
 - aldopentosyl,
 - deoxyhexoaldosyl,
 - deoxypentoaldosyl,
 - 2-amino-2-deoxyhexosyl

- 2-acetamido-2-deoxyhexosyl,
- lactosyl or
- maltosyl, it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-carbonyl or -sulfonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or -sulfonyl,
- het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl or -sulfonyl,

het in each case standing for

furyl, thienyl, benzothienyl, benzodioxolanyl, pyrrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolidyl, piperidyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, tetrahydrothienyl, indolyl, quinolyl or isoquinolyl,

it also being possible for these to be substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino and oxido;

R² and R^{2*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₈)-alkyl, which is possibly substituted by up to 2 identical or different radicals from the series
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,

- (C₁-C₄)-alkylthio,
- (C₁-C₄)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
- carboxy,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino, or
- (C₃-C₁₀)-cycloalkyl,
- (C₃-C₁₀)-cylcoalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-(C₃-C₁₀)-cylcoalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, the aryl part possibly being substituted by one, two or three identical or different radicals from the series
- F, Cl, Br,
- hydroxy,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl and
- amino, or

- het-(C₁-C₄)-alkyl, het being defined as for R¹ or R^{1*},

R³ and R^{3*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl,

R⁴ and R^{4*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl,

R⁵, R^{5*} and R^{5**}

independent of one another mean

- hydrogen,

- hydroxy,

- amino or

- carboxy;

R⁶, R^{6*} and R^{6**}

independent of one another mean

- hydrogen or

- methyl;

R⁷ means

- hydrogen,

- hydroxy or

- methyl;

R⁸ and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen,

- methyl, ethyl or n-propyl, or together with R⁹ or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a 2-azabicyclooctane skeleton;
R⁹ and R^{9*}

independent of each other are defined like R² and R^{2*} in claim 4, or mean
(C₁-C₈)-alkanoyloxy or

together with R¹⁰ or R^{10*} and the atoms carrying these form cyclic ring systems with 5 to 7 ring members;

or together with R¹¹ or R^{11*} form a thiochroman system the sulfur atom of which can if appropriate be oxidized to sulfone;

R¹⁰ and R^{10*}

independent of each other mean

- hydrogen or

- methyl;

R¹¹ and R^{11*} are defined as in claim 4;

in the aforementioned compounds of formula I one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced as defined in claim 4;

R¹⁴ stands for

- hydrogen or

- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

6. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 5, characterized in that

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

a₁) - hydrogen,

- carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₈)-mono-, di- or tri-hydroxyalkylsulfonyl,
- mono-, di-, tri- or tetra-hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀) alkyl,
- 1,2-diacetoxyethyl,
- 1,2,3-triacetoxypentyl,
- (C₁-C₁₄)-alkanoyl,
- amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
- N-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₃-C₉)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cycloalkylsulfonyl,
- phenyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- benzoyl or benzenesulfonyl, possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- benzylsulfonyl, benzylsulfinyl or benzylthio, possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy or (C₁-C₇)-alkoxycarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₁₂)-alkanoyl which is substituted by hydroxy, amino and possibly by phenyl or cyclohexyl,

- possibly protected, amino-substituted (C₆-C₁₀)-aryl- or (C₃-C₁₀)-alkyl or (C₁-C₈)-alkyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- substituted (C₁-C₁₀)-alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl,
- hexosyl or pentosyl
- 6-deoxyhexosyl,
- amino sugar radicals,
- lactosyl,
- maltosyl,

it being possible for the joined sugar to be present in the pyranose or furanose form,

- het,
- het-carbonyl or het-sulfonyl,
- het-(C₁-C₆)-alkyl,
- het-(C₁-C₆)-alkanoyl
- het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl or
- het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,

het standing in each case for

- pyrrolyl,
- imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- pyrrolidyl,

- piperidyl,
- morpholino,
- quinolyl or
- isoquinolyl,

and also possibly being substituted by one or two identical or different radicals from the group (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino;

R² and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- carboxyl,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, n-pentyl, n-hexyl,
- cyclohexyl,
- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydronaphthylmethyl,
- phenyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,
- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-tert.-butoxybenzyl
- 4-hydroxybenzyl,

- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- (benzodioxolane-5-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 4-pyridyl,
- 4-(N-oxidopyridyl),
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)-ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- imidazole-4-yl-methyl, imidazole-1-yl-methyl,
- 2-thiazolylmethyl,
- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,
- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ethyl,
- 2-(methylsulfonyl)ethyl,

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R⁶, R^{6*}. R¹⁰ and R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- hydroxy or
- amino;

R^7 means

- hydroxy or
- methyl;

R^8 and R^{8*}

independent of each other mean

- hydrogen or

together with R^9 or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclooctane skeleton;

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^2 or R^{2*} or mean

- hydroxy,
- acetoxy,
- tert.-butoxymethyl,
- 3-guanidinopropyl,
- carbamoylmethyl, carbamoylethyl,
- carboxymethyl, carboxyethyl,
- mercaptomethyl,
- (1-mercapto-1-methyl)ethyl,
- aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl,
- N,N-dimethylamino,

- N,N'-di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-benzyloxycarbonylethyl, benzyloxycarbonylmethyl,
- tert.-butylsulfonylmethyl

or

- 4-benzylcarbonylaminobutyl;

R¹¹ and R^{11*}

independent of each other mean

- hydrogen,
- hydroxy or
- acetoxy,

and in the aforementioned compounds of this invention one or more amide groups (-CONH-) of the main chain can be replaced by -CH₂NR¹⁴- or -CH(OH)CH₂-;

R¹⁴ stands for

- hydrogen or
- methyl;

as well as their physiologically tolerated salts.

7. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 6, characterized in that

R¹ and R^{1*}

independent of each other stand for

- a₁) - hydrogen,
- carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-mono- or -dihydroxyalkylsulfonyl,
- mono-, di- or trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkoxycarbonyl,

- (C₁-C₁₄)-alkanoyl,
 - amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
 - 9-fluorenylmethoxycarbonyl,
 - (C₁-C₄)-alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 1,2-diacetoxyethyl,
 - 1,2,3-triacetoxypentyl,
 - phenyl
 - benzolsulfonyl possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy,
 - benzolsulfonyl, -sulfinyl or - thio possibly substituted by halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl or methoxy,
 - het or het-sulfonyl,
 - het-(C₁-C₄)-alkanoyl,
 - het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- het in each case standing for
- pyrrolyl,
 - imidazolyl,
 - pyridyl,
 - pyrimidyl,
 - pyrrolidyl,
 - quinolyl,
 - isoquinolyl,
 - piperidyl or
 - morpholino,

it also being possible that this radical is substituted by one or two identical or different radicals from the group methyl, amino and (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,

- amino-(C₃-C₆)-cycloalkylcarbonyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyl, which is substituted by hydroxy and amino and possibly by phenyl or cyclohexyl,
- possibly protected amino-substituted phenyl- or cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino,
- benzyloxycarbonylamino,
- 1-deoxyhexoketosyl or 1-deoxypentoketosyl,
- hexosyl or pentosyl,

it being possible for the joined sugars to be present in the pyranose or the furanose form,

R² and R^{2*}

independent of each other stand for

- hydrogen,
- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,
- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl,
- 4-methylcyclohexylmethyl,
- benzyl,
- 2-phenylethyl,
- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,
- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,

- 2,4,6-trimethylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-methoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dimethylenedioxybenzyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl or
- 2-(4-pyridyl)ethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} AND R^{10*}

mean hydrogen;

R^5 and R^{5*}

independent of each other mean

- hydrogen or
- hydroxy;

R^8 and R^{8*} independent of each other are defined as in claim 6,

R^9 and R^{9*}

independent of each other are defined like R^9 and R^{9*} in claim 6;

R^{11} and R^{11*} independent of each other are defined as in claim 6,

as well as their physiologically tolerated salts.

8. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 7, characterized in that

Y stands for a radical of formula III;

l means 0 or 1;

m means 1;

A, A^* , D and D^* are defined as in claim 1;

n, n*, o, o*, p and p* independent of one another mean 1;

E, E*, F, F*, G and G* independent of one another stand for an amino acid from the series Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva or Npg;

R¹ and R^{1*} independent of each other mean

- hydrogen,
- carboxyl,
- methylsulfonyl,
- tert.-butylsulfonyl,
- tert.-butoxycarbonyl,
- 2-hydroxyethylsulfonyl,
- 1,2,3-trihydroxypropyl,
- 1,2,3-triacetoxypentyl,
- benzyloxycarbonyl,
- 4-methylphenylsulfonyl,
- 4-chlorobenzylthio,
- benzylsulfinyl,
- 4-chlorobenzylsulfonyl,
- hexadecylsulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- 4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- 2-amino-3-phenyl-propyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 2-amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- deoxyfructos-1-yl,

- mannofuranosyl,
- 4-aminocyclohexylcarbonyl,
- 2-pyridylacetyl,
- 4-pyridylthio-acetyl,
- 2-quinolylcarbonyl,
- 1-naphthylacetyl,
- 1-naphthyloxyacetyl,
- 1-(4-pyridyl)-ethylsulfonyl,
- 12-aminododecanoyl,
- 4-(N-oxidopyridyl),
- 4-pyridyl,
- tetradecanoyl,
- phenyl,
- amino or
- tert.-butoxycarbonylamino;

R^2 and R^* independent of each other mean

- hydrogen,
- 2-(4-pyridyl)ethyl,
- isopropyl,
- isobutyl,
- n-pentyl,
- benzyl,
- 3,4-methylenedioxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 2-phenylethyl or

- cyclohexylmethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} and R^{10*} mean

- hydrogen;

R^5 and R^{5*} independent of each other mean

- hydrogen or

- hydroxy;

R^8 and R^{8*} mean

- hydrogen, or together with R^9 or R^{9*} and the atoms carrying these form a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3,4-diyl system;

R^9 and R^{9*} independent of each other mean

- hydrogen,

- hydroxy,

- acetoxy,

- n-propyl,

- isopropyl,

- isobutyl,

- aminomethyl,

- 4-aminobutyl,

- hydroxymethyl,

- tert.-butoxymethyl,

- aminocarbonylmethyl,

- 2-benzyloxycarbonyl-ethyl,

- 4-benzylcarbonylamino-butyl,

- N,N'-di(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,

- cyclohexyl,

- cyclohexylmethyl,

- benzyl,
- 2-phenyl-ethyl,
- 4-hydroxy-benzyl,
- 4-methoxy-benzyl,
- 4-tert.-butoxy-benzyl,
- 1-naphthylmethyl,
- 2-thienylmethyl,
- 1-imidazolyl-methyl,
- 3-indolyl-methyl,
- 4-pyridylmethyl,
- 4-(N-oxidopyridyl)methyl,
- 2-methylthio-ethyl,
- 2-methylsulfonyl-ethyl,
- tert.-butylsulfonyl-methyl or
- 2-carboxyl-ethyl;

R¹¹ and R^{11*} independent of each other mean

- hydrogen
- hydroxy or
- acetoxy;

it being possible in the aforementioned compounds that one or more amide groups (-CONH-) of the main chain are replaced by -CH₂NH- or -CH(OH)CH₂-; as well as their physiologically tolerated salts.

9. Process for the production of a compound of formula I as contained in claims 1 to 8, characterized in that

l = 0;

m = 1;

$$n + o + p = 1;$$

D and D* stand for a radical of formula VI or VI*;

R¹ and R^{1*} mean

- (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, which can possibly be substituted by up to 3 identical or different radicals from the series

- hydroxy,

- amino or

- carboxy;

R² and R^{2*} independent of each other mean

- hydrogen,

- carboxyl,

- methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, pentyl, hexyl,

- cyclohexyl,

- cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl,

- 4-methylcyclohexylmethyl,

- 1-decahydronaphthylmethyl, 2-decahydroanaphthylmethyl,

- phenyl,

- benzyl,

- 2-phenylethyl,

- 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl,

- 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl,

- 2,4,6-trimethylenzyl,

- 4-tert.-butylbenzyl,

- 4-tert.-butoxybenzyl,

- 4-hydroxybenzyl,

- 4-methoxybenzyl,
- 2,4-dimethoxybenzyl,
- 3,4-dihydroxybenzyl,
- 3,4-dimethoxybenzyl,
- (benzodioxolane-4-yl)methyl,
- 4-chlorobenzyl,
- hydroxymethyl,
- 1-hydroxyethyl,
- 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)-ethyl,
- 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl,
- 2-(2-thienyl)ethyl, 2-(3-thienyl)ethyl,
- indole-2-yl-methyl, indole-3-yl-methyl,
- (1-methyl-imidazole-4-yl)methyl,
- imidazole-4-yl-methyl, imidazol-1-yl-methyl,
- 2-thiazolylmethyl,
- 3-pyrazolylmethyl,
- 4-pyrimidylmethyl,
- 2-benzo[b]thienylmethyl, 3-benzo[b]thienylmethyl,
- 2-furylmethyl,
- 2-(methylthio)ethyl,
- 2-(methylsulfinyl)ethyl or
- 2-(methylsulfonyl)ethyl;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{11} and R^{11*} mean

- hydrogen;

R^5 and R^{5*} mean

- hydroxy;

R⁹ and R^{9*}

are defined as in claim 8;

as well as their physiologically tolerated salts.

10. Process for the production of a pharmaceutical agent containing a compound of formula I as contained in claims 1 to 8, characterized in that it, and possibly one or more carriers, are brought into a form suitable for administering it.

11. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 as a drug.

12. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 for inhibiting retroviral proteases.

13. Use of a compound of formula I as contained in claims 1 to 9 in the treatment of "acquired immune deficiency syndrome."